

8. 臨床試験の試験成績等

(別添へー1、2、3、4、5、6、7、8、9)

総括

本品は、マイクロ波エネルギーを使用し、エクリン汗腺及びアポクリン汗腺が存在する、皮膚（真皮とその下の皮下脂肪との境界面に加熱領域を形成し、腋窩多汗症を治療するために使用される。腋窩多汗症については、有効性、安全性を検証するために、米国及びカナダにおいて、以下の2つの臨床試験が実施された。

プロトコル番号	実施国	対象患者	使用機器
CP-0003	米国	重度の原発性腋窩多汗症	G2（前々世代機）
CP-0004	カナダ	重度の原発性腋窩多汗症	G3（前世代機）

なお、本品（G4）では臨床試験は実施されていないが、米国では本品、G2 及び G3 との差分の検討（表 8-1）により、前々世代品及び前世代品の臨床成績の外挿性が示され、2013 年に本品による腋窩多汗症の治療が認可されている（K131162）。

しかしながら、本品のマイクロ波の照射時間（最長 3.0 秒）は、G2（■秒）より短いため、G2 の有効性に関する臨床成績を本品の有効性評価に外挿することは困難と判断し、CP-0003 試験成績は、プラセボ効果の影響を説明するための根拠資料、及び安全性の評価資料として提出する。よって、本品の臨床成績は、CP-0004 を基本とする。

また、適応としては本申請の対象外であるが、米国では腋臭症患者を被験者とする以下の臨床試験が実施されており、本試験成績は、本品の安全性評価の根拠資料として提出する。

プロトコル番号	実施国	対象患者	使用機器
CP-0012	米国	腋臭症患者	G4（本品）

さらに、日本人への外挿性については、皮膚構造に個人差または男女差を越える程の人種差はなく、本品が、真皮と皮下組織の境界部付近に存在する水に作用する機序を考慮し、海外臨床成績の外挿は可能であると考えられた。

CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 臨床試験の概要を表 8-2、8-3、8-4 に示す。

表 8-1 G2、G3 及び本品（G4）の世代間の比較

比較項目	G4（本品）	G3	G2	考察
動作原理	マイクロ波照射による皮膚の下層にある汗腺に対しての熱凝結作用（熱分解）	G4 と同等	G4 と同等	3 世代とも同等
使用方法	各腋窩（腋の下）毎に 20 分の治療。2 回目の施術は初回施術後約 3 ヶ月 事前冷却は 0.5~3 秒ソフトウェア制御 事後冷却は 20 秒ソフトウェア制御	G4 と同等	各腋窩（腋の下）毎に 15 分の治療。2 回目の施術は初回施術後約 2 週間 事前冷却は 1 秒固定 事後冷却は 1 秒固定	照射時間は短縮、治療間隔は長くなり、より安全になっている。
適応規格	IEC 60601-1:2012 ed3 IEC 60601-2-6:2012 EN 60601-1-2:2015	IEC 60601-1:1995 ed2 IEC 60601-2-6:1984 IEC 60601-1-2:2007	IEC 60601-1:1995 ed2 IEC 60601-2-2:2006 IEC 60601-1-2:2004	G2 のみ High Frequency Surgical Equipment の個別規格を使用、他は microwave therapy equipment を採用している。
本体 操作機能画面	ソフトウェアによるユーザーインターフェース及びフットスイッチコントロール	G4 と同等	ダイヤル、スイッチとボタンによるコントロール（制御）及びフットスイッチコントロール	コントロールのハードウェア要素が減少し、ソフトウェアコントロールされ、またユーザビリティの観点からも使用方法が簡素化されている。 いずれも、有効性と安全性の評価に直接影響するものではない。
ソフトウェア	ファームウェアとソフトウェア IEC 60601-1-4:2000 Medical Electrical Equipment Part 1-4 General requirement for safety - Collateral Standard: PEMS EN 62304:2006/AC:2008	G4 と同等	ファームウェアのみ	
電源供給	壁コンセント 交流 100-240 VAC (50/60 Hz)	G4 と同等	壁 コ ン セ ン ト 交 流,100-115 VAC (60 Hz)	ワールドワイドへの対応がなされている。
エネルギー出力	5.8 GHz マイクロ波 出力固定 公称 55 W 出力時間 2.4~3.0 秒で 5 段階調整可能	G4 と同等	5.8 GHz マイクロ波 出力 55 W 出力時間 1 秒	G2 に対し、G3 及び G4 は出力時間が異なるが、G3 及び G4 はより安全に改良されている。
最大出力	公称 55 W 3.0 秒間 (165 J)	G4 と同等	55 W 1 秒間 = 55 J	上記のエネルギー出力と同様に、より安全になっている。
バキューム装置	既存の吸引方式による	G4 と同等	G4 と同等	---
バキューム供給レベル	100 ~ 150 mm Hg	G4 と同等	150 mmHg 以上	上記のエネルギー出力と同様に、より安全になっている。
冷却装置	チラー内蔵方式。冷却循環ポンプ	G4 と同等	チラー外装方式であるが G4	3 世代とも同等

比較項目	G4（本品）	G3	G2	考察
電源監視等停止・アラーム Shutoff / alarms	システム：電源投入後 Power On Self Test を実行して機能チェックをする。 治療時、システムは以下の状態時、稼動できなくなったり、電源オフになる。 ・過熱状態（本体） ・不適正なバキューム状態 ・期待温度に上昇しない状態 ・ハンドピース接続エラー ・不適正な電源検出状態 他のチェック：通信タイムアウト、ファイル書き込みエラー、冷却水流量・レベル、冷却システム機能、電源電圧、ヒューズ	G4 と同等	治療時、システムは以下の状態時、稼動できなくなったり、電源オフになる。 ・アプリケーション故障時 ・マイクロ波コネクタの接続不良 ・サーモカップルコネクタの接続不良 ・不適正な電源検出状態 ・内部（発電）過熱状態	細部にわたるエラー対応がなされ、自己診断機能も有し、安全面の向上が図られた。 （上記ソフトウェアの項参照）
アンテナデザイン	最大 1 アンテナ 個々のアンテナは 1 マイクロ波を発生、又は 1 発生させる。	G4 と同等	最大 1 アンテナ 個々のアンテナは 1 マイクロ波を発生させる。	ユーザビリティの向上がなされた。
ハンドピースサイズ	約 6 cm × 4.2 cm 照射範囲： 1 mm × 1 mm	G4 と同等	約 7 cm × 5 cm 照射範囲： 1 mm × 1 mm	コンパクトになった。
部品のコンパチビリティ	ハンドピースと本体間は 1 つの専用コネクタを用いる。 安全性：EEPROM のデータにより、適正なバイオチップが使用されているか確認する。	ハンドピースと本体間は 1 つの専用コネクタを用いる。 安全性：RFID のデータにより、適正なバイオチップが使用されているか確認する。	アプリケーションと本体間は 1 つの専用コネクタを用いる。	接続性、安全性、（コスト面）での向上も図られた。
患者接触物質	患者に直接接触する、ディスプレイバイオチップは、1 から製造されている。	G4 と同等	患者に直接接触する、ディスプレイバイオチップは、1 から製造されている。	K103014 取得時の FDA 510(k) 添付資料（2J）で生物学的安全性の試験を行っているため問題はないと考えられる。
バイオチップ滅菌方法	エチレンオキシド（EO）滅菌	G4 と同等	G4 と同等	3 世代とも同等
滅菌保証レベル	SAL 10 ⁻⁶	G4 と同等	G4 と同等（ただし、未滅菌製品もリリースしていた）	3 世代とも同等

比較項目	G4（本品）	G3	G2	考察
本体及び付属品に関する特長	・ハンドピース本体はより狭く、より多くの情報を表示し、フィンガースイッチ、各種 LED を装備。 ・熱電対は ■ 個。 ・バイオチップパッケージ（より小さい。） ・バキュームは他のコネクタを接続することなく、バイオチップを通じて行える。 ・ハンドピース部と患者の間にバリアを提供できるフレキシブルスカート部と・シンフィルムを装備（どちらも新マテリアル） ・磁氣的ラッチ方式（EEPROM）で接続。	・ハンドピース本体は小さいフィンガースイッチ、シンプルな LED を装備。 ・熱電対は ■ 個。 ・バイオチップパッケージ ・巻かれたチューブとグリーンコネクタはバキュームのために本体に接続される。 ・磁氣的ラッチ方式（RFID）で接続。	・バイオチップ付のアプリケーションを使用 ・熱電対は ■ 個。 ・巻かれたチューブとコネクタはバキュームのために本体に接続される。 ・機械的ラッチ方式で接続。	総じて、機器の改良は、安全性、有効性、及びユーザビリティの向上を図っている。

表 8-2 CP-0003 臨床試験 概要

項目	概要
試験目的	原発性腋窩多汗症患者の腋窩発汗を減少させる G2 システム（前々世代機）の性能評価
試験の種類	前向き、多施設 無作為シヤムコントロール 盲検
試験対象	重度の原発性腋窩多汗症患者
症例数	120 例（治療群：81 例、対照群：39 例）
検査・観察項目	HDSS、重量測定検査、ヨウ素デンプン検査、有害事象等安全性、腕囲評価、疼痛評価
治験期間	2009 年 6 月 25 日～2009 年 11 月 4 日
観察期間	治療群：12 ヶ月、対照群：6 ヶ月
実施施設数	7 施設
資料番号	へー1、2、3

<CP-0003 臨床試験結果の概要>

重度の原発性腋窩多汗症患者を対象に、米国 7 施設にて臨床試験を実施した（表 8-2）。

本試験の主要評価項目は、日本皮膚科学会の多汗症ガイドライン⁹に記載されている、自覚症に基づく発汗量の重症度判定である多汗症疾患重症度 HDSS（hyperhidrosis disease severity scale）を用いる。

有効性評価について、主要評価項目である、30 日後追跡調査時の HDSS がベースライン時の 3 又は 4 から 1 又は 2 に改善した割合は、治療群 88.9 %、対照群（シヤム群）53.8 %であり、統計学的に有意であった。

副次評価項目である、6 ヶ月目追跡調査時に HDSS が 1 又は 2 に改善した被験者の割合は、治療群 66.7 %、対照群（シヤム群）43.6 %であり、統計学的に有意であったが、30 日目追跡調査時の重量測定法による発汗量の 50 %減少率は治療群 80.2 %、対照群（シヤム群）66.7 %と、統計学的に有意差を示さなかった。30 日目追跡調査時の発汗の平均減少率は、治療群 71.4 %、対照群（シヤム群）57.9 %で、統計学的に有意であった。

安全性評価について、本試験中において、本品又は手技に関連する可能性があるとして評価された有害事象は、被験者 28 名（23 %）で発現し、事象総数は 44 件であった。うち 31 件（70.5 %）は軽度、11 件（25 %）は中等度、2 件は重度であり、重度の事象は処方薬を要する疼痛及び両側腫脹で、いずれも同一の被験者で発現した。この被験者は、最初の治療セッション直後の週末を安静にすることで、回復した。

腕囲の評価では、ベースラインと比較して 2.0 cm を超える腕囲測定の変化があった被験者は 17 名いたが、生活習慣の変化、又は測定の際のばらつきによるものであると判断された。

治療中の疼痛の評価については、平均評価は 100 のうち対照群（シヤム群）は 3.2、治療群は 15.7 であり、平均疼痛評価は低かった。

表 8-3 CP-0004 臨床試験 概要

項目	概要
試験目的	原発性腋窩多汗症患者を治療する G3（前世代機）の性能及び安全性の評価
試験の種類	前向き、多施設 単群

試験対象	重度の原発性腋窩多汗症患者
症例数	31 例
検査・観察項目	HDSS、重量測定検査、被験者満足度アンケート、DLQI スコア、有害事象等安全性
治験期間	2010 年 2 月 8 日～2012 年 1 月 10 日
観察期間	12 ヶ月
実施施設数	2 施設
資料番号	へー4、5、6

<CP-0004 臨床試験結果の概要>

重度の原発性腋窩多汗症患者を対象に、カナダ 2 施設にて臨床試験を実施した（表 8-3）。

有効性評価について、主要評価項目である 30 日後追跡調査時の HDSS がベースライン時の 3 又は 4 から 1 又は 2 に改善した割合は、95 %信頼区間で 90.3 %であった。

探索的評価項目で、30 日後追跡調査時の重量測定法による発汗量の 50 %減少率は、95 %信頼区間で 90.3 %であり、発汗量の平均減少率は 83.1 %であった。

DLQI 評価では、DLQI スコアが 5 点以上低下した被験者の割合が 30 日目、3 ヶ月目、6 ヶ月目、12 ヶ月目の全ての評価時で 85 %以上であった。また、被験者満足度アンケートに関しても、30 日目、3 ヶ月目、6 ヶ月目、12 ヶ月目の全ての評価時で 89 %以上であるため、被験者の満足も高いと考えられた。

安全性評価については、ほぼ全ての被験者（80 %超）で、発赤、浮腫、吸引痕、及び手技後の不快感が発現したが、これらの事象は 1 週間未満で、市販薬によって回復した。その他の有害事象は、19 名（61 %）の被験者で発現し、事象の 87 %（34/39 件）は軽度と評価され、日常生活の妨げにはならなかった。被験者 1 名が、治療直後にニューロパチー（脱力）を発現し、重度の事象と評価されたが、予後は完全に回復した。当該被験者は、中等度の不安を併発した。治験責任医師は、被験者が痩せ型（BMI = 17.8）であったため、神経がより浅い位置にあると仮定し、それ以降に実施した治療セッションでは痩せ型の被験者には、より低いエネルギーを設定した。

表 8-4 CP-0012 臨床試験 概要

項目	概要
試験目的	腋臭症を治療する G4（本品）の有効性に関する前向き試験
試験の種類	前向き、単施設 Split-patients ランダム化試験
試験対象	プロトコル適格性基準を満たしている腋臭症患者
症例数	40 例
検査・観察項目	臭気スコア評価、平均臭気減少評価、被験者満足度調査、組織学評価、有害事象等安全性
治験期間	2014 年 9 月 12 日～2015 年 10 月 22 日
観察期間	6 ヶ月
実施施設数	1 施設
資料番号	へー7、8、9

<CP-0012 臨床試験結果の概要>

腋臭症患者を対象に、米国 1 施設にて臨床試験を実施した（表 8-4）。

安全性評価について、小数の予想させる有害事象が報告され、全て軽度であった。グレード 1 の有害事象は 1 件で、処方薬により 10 日間で完治した。グレード 2 の有害事象は 2 件あり、うち 1 件は手技又は機器との関連性はなく、蜘蛛の刺し傷による下肢の腫脹であった。他方の有害事象は、

穿刺生検後の縫合糸除去後の左腋窩の痛み及び感染症であったが、処方薬を服用後、回復した。

以上、3つの臨床試験の結果から、本品について、腋窩多汗症に対する安全かつ有効性のある治療のエビデンスが示された。

8.1 臨床試験成績等

8.1.1 臨床試験の概略

臨床試験の概略を表 8.1.1-1、8.1.1-2 及び 8.1.1-3 に示す。

表 8.1.1-1 CP-0003 臨床試験の概要

項目	内容
試験の表題	腋窩多汗症患者を対象とした G2 システムの有効性及び安全性に関する前向き、多施設共同、並行群間、無作為化、盲検試験
プロトコル番号	CP-0003
試験の目的	原発性腋窩多汗症患者の腋窩発汗を減少させる G2 システム（前々世代機）の性能評価
試験の種類	前向き、多施設 無作為シャムコントロール 盲検
対象	重度の原発性腋窩多汗症患者
症例数	120 例（治療群：81 例 対照群（シャム群）：39 例） 対照群：同じ手技を実施するもののエネルギーの放出はない。
選択基準	(1) 同意取得時、18 歳以上の被験者 (2) HDSS で QOL の評価を 3 または 4 と報告する被験者 (3) ベースライン時の重量測定で、室温での各腋窩の安静時自然発汗量が少なくとも 50 mg/5 分間である被験者 (4) 以下の少なくとも 2 項目に該当する原発性局所性腋窩多汗症の被験者 ① 両側性及び比較的対称性 ② 日常生活に支障がある ③ 発現頻度が少なくとも 1 週間に 1 回 ④ 発症年齢が 25 歳未満 ⑤ 家族歴あり ⑥ 睡眠中は局所性の発汗が止まる (5) G2 システムによる治療が技術的に実施可能で、臨床的に適応があると医師が判断する被験者 (6) IRB／倫理委員会が承認する同意説明文書を提出した被験者 (7) プロトコルの要件を遵守する意思がある及び遵守できる被験者 (8) 妊娠の可能性のある女性被験者は、妊婦または授乳婦ではなく、追跡調査期間を含む試験期間中、妊娠しないことに同意しなければならない (9) 女性被験者は、米国予防医学専門委員会 (US Preventive Services Task Force) の適切な乳癌検診要件を満たす必要があった。この要件は、40 歳以上の場合、過去 2 年以内のマンモグラフィーを必要とした。
除外基準	(1) 薬剤、感染症、悪性腫瘍または内分泌障害に起因する続発性多汗症の被験者 (2) 活動性感染症の徴候がある被験者（38 °C 超の発熱または WBC が 15,000 超） (3) 妊婦または授乳婦である被験者 (4) 内視鏡下胸部交感神経切除、脂肪吸引または腋窩多汗症に対するその他の手術の既往歴 (5) G2 システムによる治療から 1 年以内のボツリヌス毒素の腋窩注射 (6) 試験期間中及び最初の治療前 14 日間の腋窩多汗症への局所治療の処方（例：Drysol）ただし、試験来院日を除く試験期間中に市販の制汗剤を使用してもよい。

	(7) 過去 4 週間以内の経口抗コリン作用薬（例：Robinul）またはコリン様作用薬の使用、または試験の治療期間または追跡調査期間（12 ヶ月目まで）中にそれらの使用を予定している (8) 囚人または収監中の被験者 (9) 現在、他の臨床試験に参加しているまたは最近（過去 30 日以内）参加した (10) 治療肢の神経脱落症候の既往歴または現病歴 (11) 癌の既往歴（（1）治療が成功している皮膚基底細胞または有棘細胞癌または（2）無病生存期間が 5 年間で治療が奏効している癌の既往を除く） (12) プロトコルで規定する被験者の追跡調査ケア遵守能力に影響を及ぼすと医師が判断する、アルコール症、薬物嗜癖もしくは精神疾患または障害 (13) 医師が被験者を G2 システムによる治療の候補者として許容できないと判断する可能性がある、治療部位または四肢の損傷（例：外科的修復の既往、理学療法を要する肩の損傷） (14) ペースメーカー、除細動器またはその他の電子的インプラントを有する被験者 (15) 酸素補給を要する被験者
使用方法	(1) 使い捨てヘッド*1をアプリケーション*2本体に接続した。 (2) アプリケーション本体をジェネレータ及び NanoTherm 冷却装置／循環装置に接続した。 (3) 本装置を、プロトコルに定めるパラメータに設定した。 (4) ユーザーはテンプレートガイダンスに従ってアプリケーションを標的組織表面上に配置した。テンプレートガイダンス文書には、ジェネレータのコントロールパネルのプッシュボタンを使用して（技師が実施）、その配置でアクティブにするアンテナも示していた。 (5) ユーザーはフットスイッチまたは、ジェネレータの前面パネルのスタートボタンを押して、ジェネレータをアクティブにした。 (6) エネルギー送達及び冷却後サイクルが完了したら吸引の電源をオフにし、アプリケーションを組織表面から外した。 (7) 次の配置に移って(4)～(7)の手順を繰り返した。標準的な腋窩では、アプリケーションのこのような「配置」を約 30 回実施する必要がある。 (8) 手技完了後、ジェネレータと NanoTherm 冷却装置／循環装置の電源をオフにした。アプリケーションから使い捨てヘッドを外して廃棄し、アプリケーションを洗浄して次の被験者への使用に備えた。 *1 使い捨てヘッド：G4 システムのバイオチップ *2 アプリケーション：G4 システムのハンドピース

試験方法		本試験は、G2 システムで腋窩多汗症被験者の両腋窩に治療をした「治療群」及び、同じ手技を実施するものの装置からのエネルギー放出はない対照(疑似)治療を両腋窩に施した「対照群」の2群で実施した。被験者を2:1(治療群:対照群)の割合で無作為化した。 被験者は最初の治療を両腋窩に受けた。被験者はヨウ素デンプン検査の評価に基づいて、最初の治療から最長 60 日後まではいつでも 1 回以上の「タッチアップ」治療を受けることができた。被験者は以下の表のとおり治療セッションを受けた。									
		治療セッション回数		対照群 (N = 39)				治療群 (N = 81)			
		1		0				11			
		2		39				60			
		3		0				10			
		すべての被験者は、最終治療セッションから 14 日後、30 日後、3 ヶ月後、6 ヶ月後に追跡調査評価を行った。対照群被験者は最終治療セッションから 6 ヶ月後の来院後に試験を終了した。一方、治療群被験者は最終治療セッションから 9 ヶ月後及び 12 ヶ月後の追跡調査来院が予定された。									
検査・観察項目及び時期		評価	ベームスライイン	治療前	治療直後	14 日目(±7 日)	30 日目(±7 日)	3 ヶ月目(±15 日)	6 ヶ月目(±30 日)	9 ヶ月目(±30 日)	12 ヶ月目(±45 日)
		病歴及び背景及び身体検査	○								
		妊娠検査(該当する場合)	○	○ ²							
		肌質評価	○								
		超音波評価	○ ¹								
		ヨウ素デンプン検査	○	○ ²							
		疼痛評価			○						
		腕囲測定	○			○	○	○	○	○	○
		HDSS	○	○ ²		○	○	○	○	○	○
		治療部位の写真撮影	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		有害事象の確認		○ ²	○	○	○	○	○	○	○
		新規薬剤の確認		○		○	○	○	○	○	○
		重量測定	○	○ ³		○	○	○	○	○	○
		盲検化評価			○ ⁴	○			○		
		治療満足度					○		○ ⁵		○ ⁵
		1: 最初の治療セッションと同時に実施可能 2: 最初の治療前は不要 3: タッチアップ治療セッションの開始時のみ 4: 最初の治療セッション後のみ 5: 治療群のみ									
試験期間		2009年6月25日～2009年11月4日									
評価方法・	主要評価項目	30 日目追跡調査来院時に収集し、HDSS による評価結果が 3 若しくは 4 から 1 若しくは 2 に改善した割合 2 群間の統計的有意差を成功とみなす。									
	副次的評価項目①	6 ヶ月目追跡調査来院時にHDSSによる評価結果が3若しくは4から1若しくは2に改善した割合									

評価基準	副次的評価項目②	重量測定検査で測定した、ベースラインとの比較で、30日目に発汗が50%以上減少する被験者の割合（治療群と対照群（シヤム群）との比較）
	副次的評価項目③	重量測定検査で測定した、ベースラインと比較した、30日目の発汗の平均減少率（治療群と対照群（シヤム群）との比較）
	有効性評価	ヨウ素デンプン検査 タッチアップ治療が必要な領域を特定した。
	安全性評価①	6ヶ月目追跡調査来院までに各群で報告された有害事象の収集
	安全性評価②	腕囲評価 本試験では、リンパ浮腫の徴候の可能性をチェックするため、各追跡調査来院時に腕囲を定期的に測定した。各上腕の肘の上側と下側を測定し測定した4カ所の結果をそれぞれベースライン値と比較し、2 cmを超える増加がないか確認した。
	安全性評価③	治療中の疼痛評価 被験者に各腋窩を治療後、疼痛を評価するよう依頼した（0～100の尺度）。標準化した尺度は使用せず、被験者に「0～100の尺度で「100」が想像できる最大の疼痛、「0」が疼痛なしの場合、治療中に感じた疼痛はどの程度であったと評価するか?」と質問した。
試験成績の概略		【主要評価項目】 30 日目追跡調査来院時の HDSS による評価結果が 3 若しくは 4 から 1 若しくは 2 に改善した割合 治療群：88.9 %（72/81）、対照群（シヤム群）：53.8 %（21/39）（$p < 0.001$） 【副次的評価項目①】 6 ヶ月目追跡調査時の 6 ヶ月目追跡調査来院時に HDSS による評価結果が 3 若しくは 4 から 1 若しくは 2 に改善した割合 治療群：66.7 %（54/81）、対照群（シヤム群）：43.6 %（17/39）（$p < 0.019$） 【副次的評価項目②】 30 日目追跡調査時の重量測定における反応(50%減少率) 治療群：80.2 %（65/81）、対照群（シヤム群）：66.7 %（26/39）（$p < 0.097$） 【副次的評価項目③】 30 日目追跡調査時の発汗の平均減少率 治療群：71.4 %、対照群（シヤム群）：57.9 %（$p < 0.029$） 【安全性評価①】 本試験中に発現した重篤な有害事象または未知の機器関連有害事象はなかった。 【安全性評価②】 追跡調査来院時にベースラインと比較して 2 cm を超える腕囲測定の変化があったすべての被験者は 17 名 【安全性評価③】 治療をした際の平均評価は 100 のうち対照群（シヤム群）は 3.2、治療群は 15.7 であった。

表 8.1.1-2 CP-0004 臨床試験の概要

項目	内容
試験の表題	多汗症被験者を対象としたミラドライシステムの臨床評価
プロトコル番号	CP-0004
試験の目的	原発性腋窩多汗症を治療する G3（前世代機）の性能及び安全性の測定
試験の種類	前向き、多施設、単群
対象	プロトコル適格性基準を満たしている重度の腋窩多汗症患者
症例数	31 例
選択基準	(1) 同意取得時に年齢が 18 歳以上の被験者 (2) バリデーション済みの HDSS で QOL を 3 または 4 との評価を報告した被験者 (3) ベースライン時の重量測定で、室温での各腋窩の安静時自然発汗量が少なくとも 50 mg/5 分間である被験者 (4) 以下の項目のうち少なくとも 2 つに該当する原発性局所性腋窩多汗症の被験者 ① 両側性及び比較的対称性 ② 日常生活に支障を来す ③ 発現頻度が少なくとも 1 週間に 1 回 ④ 発症年齢が 25 歳未満 ⑤ 家族歴あり ⑥ 睡眠中は局所性の発汗が止まる (5) ミラドライシステムによる治療が技術的に実施可能で、臨床的に適応があると医師が判断する被験者 (6) 審査する IRB／倫理委員会により承認された同意説明文書を提出した被験者 (7) プロトコルの要件及びすべての試験来院を遵守する意思がある及び遵守できる被験者 (8) 妊娠の可能性のある女性被験者は、試験期間中に妊婦または授乳婦であってはならず、また、妊娠しないことに同意しなければならない
除外基準	(1) 薬剤、感染症、悪性腫瘍または内分泌障害に起因する続発性多汗症の被験者 (2) 体幹または胸部の多汗症の被験者 (3) 活動性感染症の徴候を有する被験者 (4) 胸腔鏡下胸部交感神経切除、脂肪吸引または腋窩多汗症に対するその他の手術の既往歴 (5) ミラドライによる治療前の 1 年間にボツリヌス毒素の腋窩注射 (6) 過去 4 週間以内の経口抗コリン作用薬（例：Robinul）またはコリン様作用薬の使用、または試験の追跡調査期間中に使用を予定している (7) 囚人または収監中の被験者 (8) 他の臨床試験に参加しているまたは最近（過去 30 日以内）参加した (9) 治療肢の神経脱落症候の既往歴または現病歴 (10) 局所麻酔に対する既知の抵抗性または局所麻酔困難の既往歴（リドカイン・アドレナリン） (11) 癌の既往歴（（1）治療が成功している皮膚基底細胞癌または有棘細胞癌または（2）無病生存期間が 5 年間で治療が成功している癌を除く） (12) 医師が被験者をミラドライによる治療の候補者として許容できないと判断する可能性がある、治療部位、肩または四肢の損傷（例：外科的修復の既往、理学療法を要する肩の損傷）。 (13) ペースメーカー、除細動器またはその他の電子的インプラントを設置している被験者 (14) 酸素補給を要する被験者
使用方法	(1) 治療部位の大きさに合わせてミラドライテンプレートを選択し、被験者の皮膚に適用する。

		(2) 治療セッションごとに新たなミラドライバイオチップをミラドライハンドピースに嵌め込む。 (3) その後、治療部位の皮膚表面にハンドピースを配置する。 (4) システムがレディー状態にある場合、一体型フットスイッチかハンドピースのボタンを押すと、治療サイクルがアクティブになる。 (5) 内蔵吸引システムが皮膚と下層組織を治療チャンバー内に数mm持ち上げる。治療サイクル中（エネルギー送達時間及びその後の冷却時間から成る）は、皮膚に隣接するチャンバーに冷却液（脱イオン水）を流し、真皮上層を保護する。												
試験方法		試験方法 本試験の治療期間は1〜3回の治療セッションからなり、6ヵ月以内に全てを完了させる必要があった。 最初の治療セッションでは、両腋窩の全有毛領域を治療した。約1ヵ月間隔で、満足度またはヨウ素デンプン検査に基づき更なる治療の必要性について評価した。その結果被験者は以下の表のとおり治療セッションを受けた。 <table><tr><td>治療セッション回数</td><td>N (%)</td></tr><tr><td>1</td><td>4 (13 %)</td></tr><tr><td>2</td><td>12 (39 %)</td></tr><tr><td>3</td><td>15 (48 %)</td></tr></table> また、被験者は最初の来院時に試験スケジュールに記載の評価項目のベースライン時の評価を行い、最終治療セッションから1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月及び12ヵ月目に追跡調査来院にて各評価項目の評価を行った。					治療セッション回数	N (%)	1	4 (13 %)	2	12 (39 %)	3	15 (48 %)
治療セッション回数	N (%)													
1	4 (13 %)													
2	12 (39 %)													
3	15 (48 %)													
検査・観察項目及び時期		評価項目	ベース ライン評 価	30 日目	3 ヶ月目	6 ヶ月目	12 ヶ月目							
		HDSS 評価	○	○	○	○	○							
		重量測定評価	○	○	○	○	○							
		満足度アンケート		○	○	○	○							
		DLQI 評価	○	○	○	○	○							
		組織学的分析	○	○	○	○	○							
		日誌による評価	○	○	○	○	○							
評価方法・評価基準	主要 評価項目①	安全性：介入を緩和する必要がある重篤な有害事象がないこと。 プロトコルの定義に基づき、有害事象を各グレードに分類した。												
	主要 評価項目②	最終治療後30日目のHDSSによる測定結果が3若しくは4から1若しくは2に改善した被験者の割合												
	追加の探索 的評価項目 ①	30日目、3ヵ月目、6ヶ月目、及び12ヶ月目の被験者満足度アンケートで自ら「非常に満足」または「やや満足」と評価した被験者の割合												
	追加の探索 的評価項目 ②	・ベースラインと比較した、最終治療後30日目、3ヵ月目及び12ヶ月目の発汗量が50 %以上減少した被験者の割合及び発汗量の平均減少率（重量測定評価による測定） ・ベースラインと比較した、3ヵ月目及び12ヶ月目のHDSSによる測定結果が3若しくは4から1若しくは2に改善した被験者の割合												
	追加の探索 的評価項目 ③	皮膚に関するQOL指数（Dermatology Life Quality Index；DLQI）測定した ・治療後の平均DLQIスコア ・DLQIスコアの平均低下点数 ・DLOIスコアが5点以上低下した被験者の割合												

	追加の探索的評価項目④	最終治療後1年目までの合併症発生率		
	追加の探索的評価項目⑤	本試験の任意選択要素としての（つまり、患者に生検実施を希望するか別途尋ねる）、治療後の腋窩汗腺の組織学的分析		
	追加の探索的評価項目⑥	日誌による被験者報告の発汗／臭気の認識		
試験担当医師	試験責任医師		施設	所在地
試験成績の概略	【主要評価項目①】 ・安全性：介入を緩和する必要がある重篤な有害事象がないこと。本試験中に発現した手順に関連する重篤な有害事象または予測できない副作用はなかった。 【主要評価項目②】 ・最終治療後 30 日目の発汗量の減少（多汗症疾患重症度（HDSS）による評価） 30 日目の追跡調査来院時に HDSS を 1 または 2 と自己評価した被験者の割合は 95 %信頼区間で 90.3 %（28/31）であった。 【追加の探索的評価項目①】 ・30 日目、3 ヶ月目及び 1 年目の被験者満足度アンケートで自ら「非常に満足」または「やや満足」と評価した被験者の割合 30 日目：90 %（27/30）、3 ヶ月目：96 %（27/28）、6 ヶ月目：93 %（25/27）、12 ヶ月目：89 %（23/26） 【追加の探索的評価項目②】 ・重量測定法による発汗量が 50%以上減少した被験者の割合（95 %信頼区間） 30 日目：90.3 %（28/31）、3 ヶ月目：93.6 %（29/31）、6 ヶ月目：90.3 %（28/31）、12 ヶ月目：90.3 %（28/31） ・発汗量の平均減少率（重量測定） 30 日目：83.1 %、3 ヶ月目：82.3 %、6 ヶ月目：82.1 %、12 ヶ月目：81.7 % ・HDSS が 1 または 2 に低下した被験者の割合 3 ヶ月目：93.6 %（29/31）、6 ヶ月目：90.3 %（28/31）、12 ヶ月目：90.3 %（28/31） 【追加の探索的評価項目③】 ・平均 DLQI スコア 30 日目：2.5、3 ヶ月目：2.7、6 ヶ月目：3.1、12 ヶ月目：3.0 ・DLQI スコアの平均低下 30 日目：10.4、3 ヶ月目：10.2、6 ヶ月目：9.6、12 ヶ月目：9.9 ・DLQI スコアの 5 点以上の低下（95 %信頼区間） 30 日目：96.3 %（26/27）、3 ヶ月目：88.9 %（24/27）、6 ヶ月目：88.9 %（24/27）、			

	12 ヶ月目：85.2 % (23/27) 【追加の探索的評価項目④】 ・最終治療後 1 年目までの合併症発生率 発生なし 【追加の探索的評価項目⑤】 ・本試験の任意選択要素としての（つまり、患者に生検実施を希望するか別途尋ねる）、治療後の腋窩汗腺の組織学的分析 同意したのが 1 名であったため、本試験では限られた組織学的情報しか入手できなかった。 【追加の探索的評価項目⑥】 ・日誌による被験者報告の発汗／臭気の認識 日誌の発汗に関する質問は患者に分かりにくかったため、結果が患者によってまたは経時的に一貫していなかった。
試験期間	2010 年 2 月 8 日（倫理的承認日）～2012 年 1 月 10 日

表 8.1.1-3 CP-0012 臨床試験の概要

項目	内容
試験の表題	腋臭症被験者を対象としたミラドライシステムの有効性に関する前向き臨床試験
プロトコル番号	CP-0012
試験の目的	腋臭症を治療するミラドライシステムの性能及び安全性の測定
試験の種類	前向き、単施設、Split-patients ランダム化試験
対象	プロトコル適格性基準を満たしている腋臭症患者
症例数	40 例
選択基準	(1) 同意取得時に年齢が 18 歳以上の被験者 (2) 専門評価者による評価が 0～10 の malodor score で 5 以上（極度の臭いが 10 である）である被験者 (3) 4 人の評価者による左右の臭い強度のスコアの平均の差が 2.0 以内の被験者 (4) ミラドライシステムによる治療が技術的に実施可能で、臨床的に適応があると医師が判断する被験者 (5) 同意説明文書を提出した被験者 (6) wash-out 期間の 10 日間、試験実施期間から提供された非抗菌性、無香料の石鹸のみを使用出来る被験者 (7) 妊娠の可能性のある女性は特定の訪問時に妊娠検査を受けることと適切な避妊方法を使用することに合意した者 ① 全身的な避妊（被験者は、試験に入る前に少なくとも 3 ヶ月間同じタイプの避妊薬を使用していなければならない、試験中の避妊のタイプを変更してはならない） ② 避妊具または殺精子剤付きコンドームの使用 ③ IUD ④ 避妊インプラント（腕）、避妊注射、避妊パッチ ⑤ 閉経後（1 年間）、子宮摘出術、両側卵巣摘出術、または両側卵管結紮の女性には追加で妊娠コントロール方を用いる必要はない。 (8) 臭いの評価検査の日に、コロン、パウダー、または洗濯すすぎ剤、漂白剤、香りの付いたローション、ヘアスプレーなどの他の香りのある製品を（身体または衣服に）着用しないようにした被験者 (9) 臭いの評価検査の前に少なくとも 2 時間コーヒー、喫煙及び/またはチューイン

	ガムを食べず、臭いの評価検査の 24 時間前にアルコール飲料を控えた被験者 (10)すべての臭いの評価検査の前に試験実施機関で提供された T シャツを着用した（入浴及び臭いの評価検査を除く）被験者。 (11)臭いの評価のために施設に来る前の 24 時間、ニンニク、タマネギ、または強いにおいを持つ他の食品を食べることを控えた被験者
除外基準	(1) 臭いまたは発汗のいずれかを変える病状を有する被験者 (2) 臭いまたは発汗のいずれかを変える薬を服用している被験者 (3) 過去 6 ヶ月間にイソトレチノイン（アキュテイン）による治療をした被験者 (4) 腋窩感染、発疹、皮膚炎または腋窩部の皮膚病を有している被験者 (5) 腋窩手術（例えば腋臭症や多汗症のための）を受けたことがある被験者 (6) 自宅または専門診療所で過去 6 ヶ月以内に腋窩レーザー治療または IPL 脱毛を受けたか、現在腋窩レーザー治療または IPL 脱毛を受けている被験者 (7) 昨年、腋窩にボツリヌス毒素注射を受けた被験者 (8) 過去 3 ヶ月以内に腋窩イオンとフォレーシス療法を受けた被験者 (9) 腋臭症または多汗症の局所療法は、最初の治療または研究訪問の 11 日前だった。OTC の消臭剤/制汗剤は許可された評価訪問の 10 日前に洗い流す必要があることを除いて許可された。 (10)神経欠損の既往歴がある、または現在治療中である (11)多汗症または他の症状の治療に関わらず、または T2-T9 を含む既知の病理により、胸脊の神経外科手術を受けた被験者 (12)医師の見解で、治療部位に乳房組織を有すると判断された被験者 (13)医師の見解で、治療部位または四肢の損傷している（例えば、外科的修復術の経験、理学療法を必要とする肩の損傷）ため miraDry システムでの施術が適用出来ないと考えられた被験者 (14)一方の腕または両腕にリンパ浮腫がある被験者 (15)妊娠若しくは妊娠予定の被験者 (16)ペースメーカー、除細動器または他の電子インプラントを有している被験者 (17)酸素補給が必要な被験者 (18)リドカイン及び/またはエピネフリン耐性がない経験を持つ被験者 (19)腋窩発汗抑制剤、デオドラント、または石鹸製品に対する刺激または感受性の病歴 (20)感染症、膿瘍、膿瘍の再発歴、または腋窩部の皮下脂肪組織炎と診断された被験者 (21)リンパ節腫脹または腋窩リンパ節の除去 (22)試験開始から 10 日以内に腋窩部の発汗抑制剤、デオドラント、香水及び/または薬用製品（研究者の施設が提供するものを除く）を使用した被験者 (23)試験開始 10 日以内に腋窩部に抗菌石鹸製品を使用した被験者 (24)試験開始または臭いの評価検査訪問の 48 時間前に泳ぎ及び/またはホットタブ、浴槽を使用した被験者 (25)被験者を危険にさらしたり、研究の結果の正確さを妨げたりする可能性のある、肝炎、結核、HIV /エイズの陽性、または全身性エリテマトーデスなどの重大な免疫学的または感染性疾患の病歴のある被験者 (26)乳癌の既往歴がある被験者 (27)経口または局所抗生物質及び/またはステロイドを慢性的に使用している被験者
試験方法	(1) 同意説明書により同意を得た被験者は以下を行いベースライン評価とした。 ① 腋窩の目視検査 ② 両腋窩の写真撮影 ③ 腋窩のベースラインの臭気低減計画及び腋窩の臭気及び湿気具合の自己認識を記録するアンケート

		④ 4 人の盲検化評価者による腋窩の臭いの評価 (2) miraDry システムによる治療は、無作為に選んだ片腋窩のみに 3 ヶ月間隔で 2 回処置を行った。 (3) 治療直後から経過観察期間が始まり、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月目に訪問してもらい、フォローアップを受けた。			
試験・検査項目及び時期			1 ヶ月目	3 ヶ月目	6 ヶ月目
		malodor score 評価	○	○	○
		平均臭気減少評価	○	○	○
		被験者の満足度調査	○	○	○
		組織学的評価			○
評価方法・評価基準	主要評価項目	処置された腋窩の malodor score が少なくとも 2 ポイントの低下した被験者の数を、最終治療の 1 ヶ月後のフォローアップ訪問時の未処置の腋窩と比較して統計的に有意差があるか評価する。			
	副次的評価項目①	処置された腋窩のodor scoreが少なくとも2ポイント低下した被験者の数を最終治療の3ヶ月、6ヶ月の訪問時の未処置の腋窩と比較して統計的に有意差があるか評価する。			
	副次的評価項目②	すべてのフォローアップ訪問時に、未処置の腋窩と比較して、治療された腋窩の臭気減少の平均を比較する。			
	副次的評価項目③	最終治療の1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後のフォローアップ訪問時に測定された、匂い特有の質問に対する患者の満足度スコア。			
	副次的評価項目④	H&E染色された腋窩生検標本及び未処置の腋窩生検標本の組織学的分析を行い、定性的結果を得た。 未処置及び処置された腋窩に関して以下のことを評価した。 ・ サンプルの質 ・ 汗腺に関する定性的スコア ・ 現在の汗腺の種類（アポクリン腺、エクリン腺） ・ 炎症量のスコア（0-3） ・ 線維量のスコア（0-3）			
治験担当医師		試験責任医師	施設		所在地
試験成績の概略		本試験は、安全性評価の根拠資料として提出するため、有効性に関する試験成績の記載を省略する。 【安全性】 ・ 既知の有害事象が少数報告されたが、いずれも軽度であった。 ・ 有害事象グレード1 1件、グレード2 2件			
試験期間		2014 年 9 月 12 日~2015 年 10 月 22 日			

8.1.2 対象、選択基準、除外基準、症例数の設定の根拠

本項については、安全性評価の根拠資料である CP-0012 試験に関する記載は省略し、CP-0003 試験及び CP-0004 試験に関する記載のみとする。

(1) 対象

本品は、腋窩多汗症の治療を目的とする機器であり、試験の対象は、薬剤、感染症、悪性腫瘍又は内分泌障害等の原因疾患による、後天性の続発性多汗症の患者ではなく、先天性の重度の原発性腋窩多汗症患者とした。

(2) 選択基準及び除外基準

臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 について、選択基準は同等であるが、除外基準は表 8.1.2-1 に示す差分がある。

表 8.1.2-1 CP-0003 及び CP-0004 の除外基準の差分

	CP-0003	CP-0004
差分のある除外基準	試験期間及び最初の治療前 14 日間の腋窩多汗症への局所治療の処方（例：Drysol）	記載なし
	記載なし	体幹又は胸部の多汗症
	記載なし	局所麻酔（リドカイン・エピネフリン）に抵抗又は困難な患者

CP-0004 試験の除外基準には、Drysol 等の処方箋局所治療が含まれていない。本試験はカナダで実施されており、試験実施当時、カナダには制汗用の局所治療処方薬が存在しなかったため、除外基準に含める必要がなかった。なお、処方薬ほど強力ではない OTC の Drysol 等は販売されており、本試験期間中の OTC 制汗剤は使用可能であったが、来院直前の使用は CP-0003 試験同様、禁止されていた。

また、CP-0004 試験では、除外基準として体幹又は胸部の多汗症患者が含まれているが、CP-0003 試験では明記されていない。しかしながら、当該患者は CP-0003 試験の選択基準にも含まれていないことから、実際に CP-0003 試験においても組み入れられなかった。

さらに、局所麻酔（リドカイン・エピネフリン）に抵抗又は困難な患者については、CP-0003 試験の経験から、CP-0004 試験の除外基準として新たに設定された。

(3) 症例数

CP-0003

本試験の症例数は、その他の多汗症治療（主にボツリヌス毒素注射）に関する文献の調査及びパイロット試験の予備データに基づき、主要評価項目における各試験群の反応を推定して算出した。プログラム nQuery Advisor バージョン 5.0 の 2 群の連続性を補正した X² 検定オプションを使用して、検出力を算出した。

入手可能な情報に基づき、対照群の反応率は 25 %、治療群の反応率は 60 % と推定し、治療群 66 名及び対照群 33 名という症例数により、両側検定で約 90 % の検出力及び α レベル 0.05 となると考えられた。無作為化比 2 : 1（治療群 : 対照群）は、被験者の安全性プロファイルのロバストな評価のために選択された。

さらに、脱落率は他の同様の試験と同程度（約 20～25 %）であると仮定し、本試験では合計 120 名（治療群 80 名及び対照群 40 名を目標とする）の被験者を登録した。欠測データを補完する方法としては、最終観察繰越法を採用した。データマネジメントグループが作成した紙の封筒を使用して無作為化を実施し、変数サイズブロック 3 とした。本試験では、治療群 81 名、対照群 39 名を登録した。

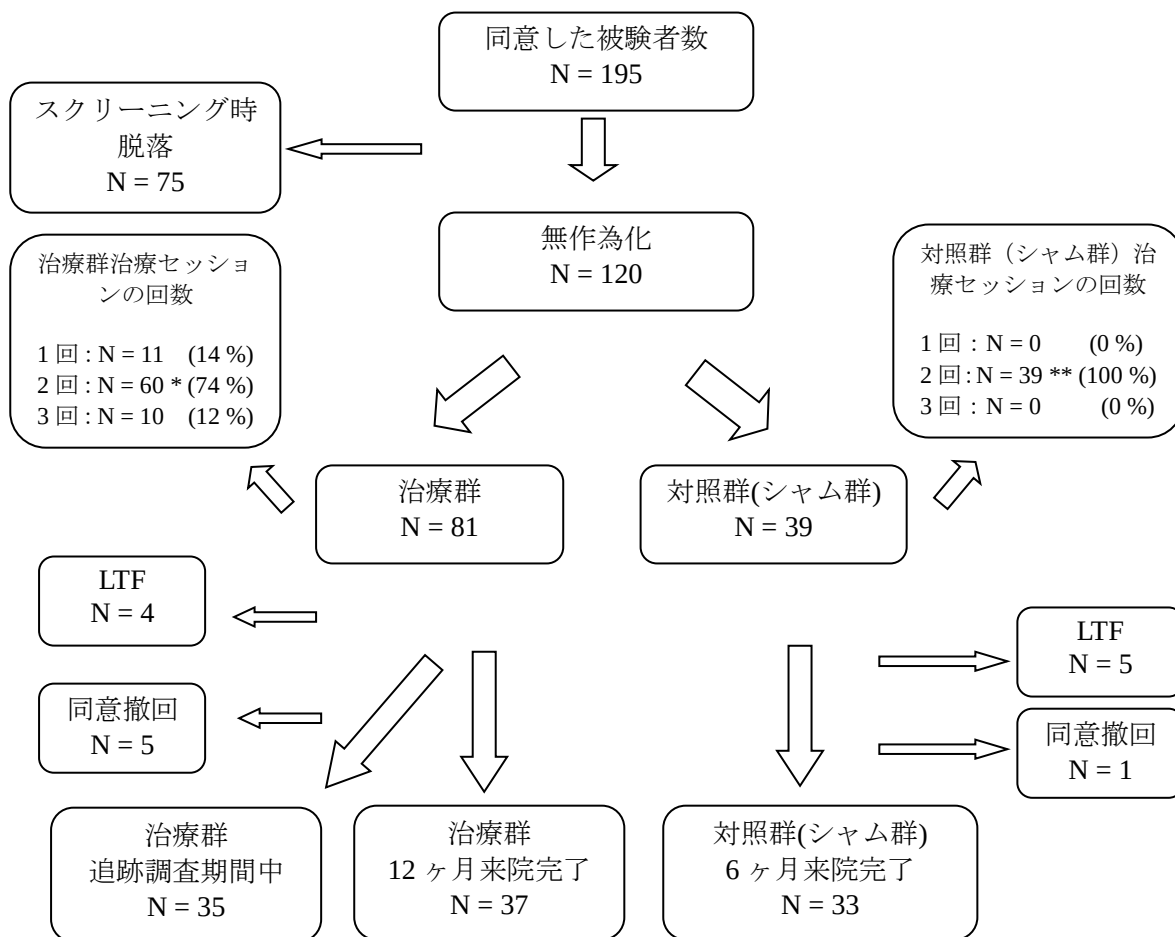
CP-0004

CP-0003 試験により、治療群と対照群との間に統計的に有意な差が示されたため、CP-0004 試験は、単群試験としてデザインされた。本試験の被験者数 31 名は、統計的に予め定めた症例数ではない。最終追跡調査来院の完了前に、5 名の被験者が追跡不能又は試験中止となったが、この割合は、この症例数での試験では一般的である。複数の評価項目で有効性が確認されたことを考慮し、これらの点が、本試験の結果に影響を及ぼすことはないかと判断した。なお、欠測データは最終観察繰越法により補完した。

8.1.3 症例構成（患者の内訳）

各臨床試験において、同意書に署名して登録された被験者の内訳を図 8.1.3-1、8.1.3-2 及び 8.1.3-3 に示す。また、CP-0004 試験の最初の治療セッションにおけるエネルギーレベルを表 8.1.3-1 に示す。

図 8.1.3-1 CP-0003 症例構成フローチャート（2010 年 7 月 31 日時点）



*被験者 ■■■ (治療群)は、治療セッション#2 で左側のタッチアップを受けなかった。コメントは「完全な治療は不要」であった。

**被験者 ■■■ (対照群)は、治療セッション#2 で左側のタッチアップを受けなかった。コメントは「完全な治療は不要」であった。

図 8.1.3-2 CP-0004 症例構成フローチャート

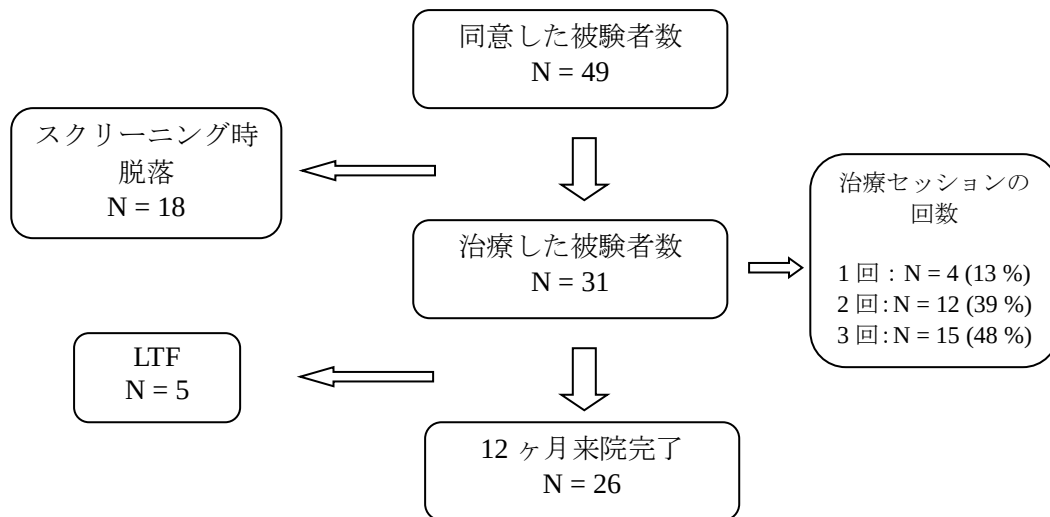
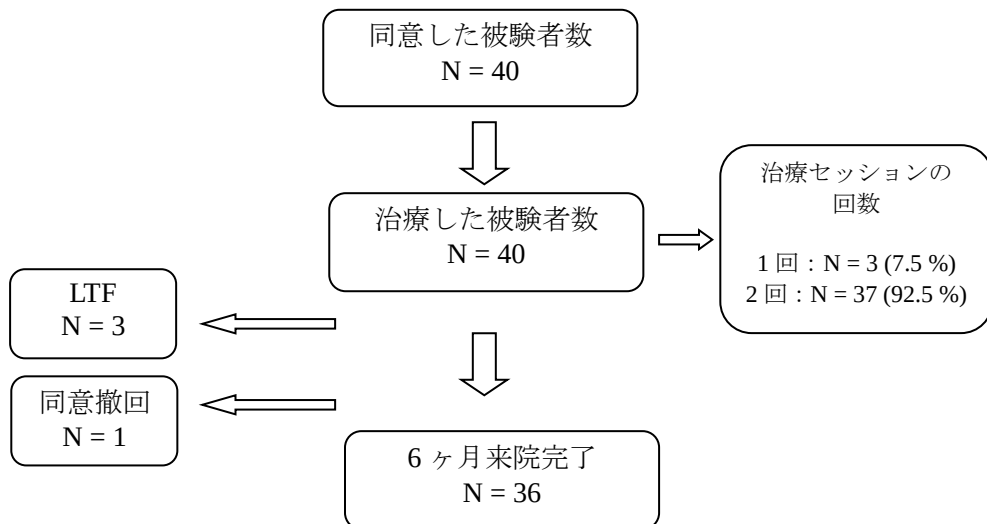


表 8.1.3-1 CP-0004 最初の治療セッションにおけるエネルギーレベル

治療設定	エネルギー送達時間 (秒)	N (%)
1	2.4	0
2	2.55	3 (10 %)
3	2.7	23 (74 %)
4	2.85	1 (3 %)
5	3.0	4 (12 %)

図 8.1.3-4 CP-0012 症例構成フローチャート



8.1.4 プロトコル逸脱

臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 におけるプロトコルからの逸脱を表 8.1.4-1 及び 8.1.4-2 に示す。これらの逸脱は、いずれも被験者の安全性又は試験の結果に大きな影響を及ぼすものではなかった。

なお、CP-0012 臨床試験については、軽微なプロトコルからの逸脱が 20 件あった。うち 1 件は、期間外の来院であり、19 件は試験来院前の要求された日に剃毛をしなかったが、これらの逸脱が試験の結果に影響を及ぼすことがなかったことが確認された。

表 8.1.4-1 CP-0003 におけるプロトコル逸脱

逸脱内容	治療群での回数 (N = 81)	対照群での回数 (N = 39)	合計 (N = 120)
写真を撮影せず又は写真紛失	85 / 972 9 %	34 / 390 9 %	119 / 1362 9 %
期間外の来院	31 / 486 6 %	7 / 154 5 %	38 / 640 6 %
試験担当者による盲検化評価の遅れ	23 / 243 9 %	13 / 117 11 %	36 / 360 10 %
同意に関する問題（誤った版、構成要素の欠如）	24 / 162 15 %	9 / 78 12 %	33 / 240 14 %
評価又は測定の未実施（バイタル、妊娠検査、腕囲評価、アンケート、重量測定）	21 / 1863 1 %	7 / 663 1 %	28 / 2526 1 %
試験来院又は電話来院の未実施	14 / 486 3 %	7 / 154 5 %	21 / 640 3 %
異なる装置設定	5 / 162 3 %	3 / 78 4 %	8 / 240 3 %
来院前の指示の不遵守 （例：アルコール摂取、剃毛せず）	5 / 312 2 %	1 / 234 0.4 %	6 / 546 1 %
合計	208	81	289

表 8.1.4-2 CP-0004 におけるプロトコル逸脱

逸脱内容	合計 (N = 31) N/件数
期間外の来院	8 / 10
被験者日誌の未回収	7 / 10
被験者日誌の未記入	13 / 16
同意に関する問題（同意前の評価の実施）	4 / 4
評価又は測定の実施（妊娠検査、重量測定、ヨウ素デンプン検査、写真撮影、患者満足度、DLQI、HDSS）	20 / 35
来院前の指示の不遵守 （例：制汗剤の使用）	2 / 2
その他（除外基準に該当したが、免除された）	1 / 1
その他（右腋窩の痛みスコア未記入）	1 / 1
その他（同意前の被験者日誌記入）	1 / 1
その他（1 回目セッション時の評価未実施、事後に評価完了）	1 / 1
合計	58

8.1.5 患者背景

臨床試験 CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 の患者背景を表 8.1.5-1、8.1.5-2 及び 8.1.5-3 に示す。

表 8.1.5-1 CP-0003 の患者背景

	治療群 (N = 81) N (%)	対照群 (N = 39) N (%)	p 値
年齢 平均	32.2	34.1	0.407
範囲	18～83	18～62	
30 歳以下	40 (49.4 %)	17 (43.6 %)	
30 歳超～45 歳	32 (39.5 %)	15 (38.5 %)	
45 歳超	9 (11.1 %)	7 (17.9 %)	
性別 男性	37 (45.7 %)	13 (33.3 %)	0.212
女性	44 (54.3 %)	26 (66.7 %)	
民族性 ヒスパニック／ラテン	6 (7.4 %)	2 (5.1 %)	0.611
非ヒスパニック／ラテン	75 (92.6 %)	37 (94.9 %)	
人種 白人	68 (84.0 %)	33 (84.6 %)	
アフリカ系アメリカ人	4 (4.9 %)	4 (10.3 %)	
アジア人	0	0	
アメリカインディアン／アラスカ先住民	0	0	
ハワイ先住民／太平洋諸島住民	1 (1.2 %)	0	
その他	8 (9.9 %)	2 (5.1 %)	
Fitzpatrick スキンタイプ N	81	38	0.576
I	6 (7.4 %)	2 (5.3 %)	
II	21 (25.9 %)	6 (15.8 %)	
III	30 (37.0 %)	15 (39.5 %)	
IV	18 (22.2 %)	13 (34.2 %)	

	V	6 (7.4 %)	2 (5.3 %)	
BMI	平均	26.5	27.7	
	範囲	18～46	20～43	
ベースライン値：	HDSS 3	41 (51 %)	26 (67 %)	
	HDSS 4	40 (49 %)	13 (33 %)	

表 8.1.5-2 CP-0004 の患者背景

		被験者数 (N = 31)
年齢	中央値 (歳)	28
	範囲 (歳)	18～64
性別	男性、n (%)	8 (26 %)
	女性、n (%)	23 (74 %)
人種	白人、n (%)	27 (87 %)
	アジア人、n (%)	4 (13 %)
BMI (平均)		24.8
ベースライン値：	HDSS 3、n (%)	20 (65 %)
	HDSS 4、n (%)	11 (35 %)
ベースライン：	平均重量測定値 (mg/5 分)	190
ベースライン DLQI 平均		11.8

表 8.1.5-3 CP-0012 の患者背景

		被験者数 (N = 40)
年齢	中央値 (歳)	52.2
	範囲 (歳)	25～75
性別	男性、n (%)	15 (37.5 %)
	女性、n (%)	25 (62.5 %)
人種	白人、n (%)	17 (2.5 %)
	アフリカ系アメリカ人、n (%)	23 (57.5 %)

8.2 臨床試験成績等のまとめ

8.2.1 有効性の解析

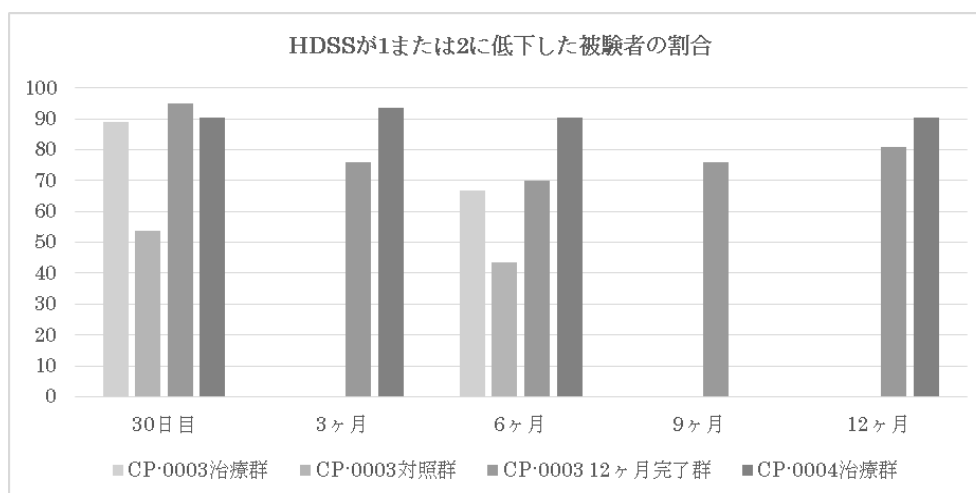
本項は臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 を対象とする。

8.2.1.1 主要評価項目

臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 の主要評価項目は、30 日目追跡調査時の多汗症疾患重症度（HDSS）の 1 又は 2 への低下である。表 8.2.1.1-1 に結果を示す。

表 8.2.1.1-1. HDSS が 1 または 2 に低下した被験者の割合（％）

	30 日目		3 ヶ月	6 ヶ月目		9 ヶ月目	12 ヶ月目
CP-0003 治療群 (N = 81)	88.9 % [82.0, 95.7]	p<0.001	—	66.7 % [56.4, 76.9]	p = 0.019	—	—
CP-0003 対照群 (N = 39)	53.8 % [38.2, 69.5]		—	43.6 % [28.0, 59.2]		—	—
CP-0003 12 ヶ月完了群 (N = 37)	95 %	—	76 %	70 %	—	76 %	81 %
CP-0004 治療群 (N = 31)	90.3 % [74.3, 98.0]	—	93.6 % [78.6, 99.2]	90.3 % [74.3, 98.0]	—	—	90.3 % [74.3, 98.0]



CP-0003 試験の 30 日目の有効性は、治療群が 88.9 %、対照群が 53.8 %であり、治療群と対照群の有効性の統計的な有意差を示す p 値は、 $p < 0.001$ と良好な値であった。

同様に、CP-0004 試験においても、30 日目の有効性は 90.3 %と、95 %の信頼度で 50 %を超えており、主要評価項目は達成された。

8.2.1.2 副次評価項目

CP-0003 試験の副次評価項目は、以下の 3 つを階層的に解析する。

- 6 ヶ月目追跡調査来院時に HDSS が 1 又は 2 に変化する被験者の割合
- 重量測定法による 30 日目の発汗重量が、ベースラインとの比較で、50 %以上減少する被験者の割合（治療群と対照群との比較）
- ベースラインと比較した、重量測定法による 30 日目の発汗重量の平均減少率（治療群と対照

群との比較)

一方、CP-0004 試験においては、副次評価項目は設定されていないが、追加の探索的解析として、CP-0003 試験の副次評価項目と類似する、以下3つの項目が含まれているため、本項に記載する。

- 3ヶ月目、6ヶ月目及び12ヶ月目追跡調査来院時に HDSS が1又は2に変化する被験者の割合
- 重量測定法による30日目、3ヶ月目、6ヶ月目及び12ヶ月目の発汗重量が、ベースラインとの比較で、50%以上減少する被験者の割合
- ベースラインと比較した、重量測定法による30日目、3ヶ月目、6ヶ月目及び12ヶ月目の発汗重量の平均減少率

HDSS の推移は、8.2.1.1 項に示すとおりである。CP-0003 試験の、6ヶ月目評価時に HDSS が1又は2に変化する被験者の割合は、治療群が66.7%、対照群が43.6%であり、 $p = 0.019$ と、治療群と対照群間において有効性の統計的有意差が示された。また、CP-0004 試験では、全ての評価時において90%を超えており、継続的な有効性が示された。

重量測定法による発汗重量の推移は、表8.2.1.2-1及び8.2.1.2-2に示した。

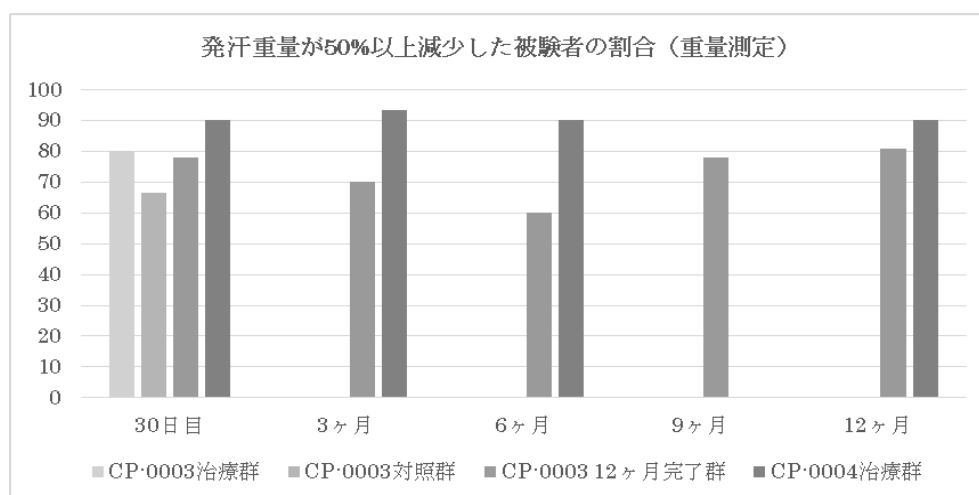
【発汗重量が50%以上減少する被験者の割合】

CP-0003 試験では、30日目評価時において、治療群の割合は対照群よりも高かったが、両群間に統計的有意差は見られなかった ($p = 0.097$)。

CP-0004 試験では、HDSS と同様に全ての評価時において90%を超え、継続的な有効性が示された。

表 8.2.1.2-1 発汗重量が50%以上減少した被験者の割合（重量測定）(%)

	30日目		3ヶ月	6ヶ月目	9ヶ月目	12ヶ月目
CP-0003 治療群 (N = 81)	80.2 %	$p = 0.097$	—	—	—	—
CP-0003 対照群 (N = 39)	66.7 %		—	—	—	—
CP-0003 12ヶ月完了群 (N = 37)	78 %	—	70 %	60 %	78 %	81 %
CP-0004 治療群 (N = 31)	90.3 %	—	93.6 %	90.3 %	—	90.3 %
	[74.3, 98.0]		[78.6, 99.2]	[74.3, 98.0]		[74.3, 98.0]



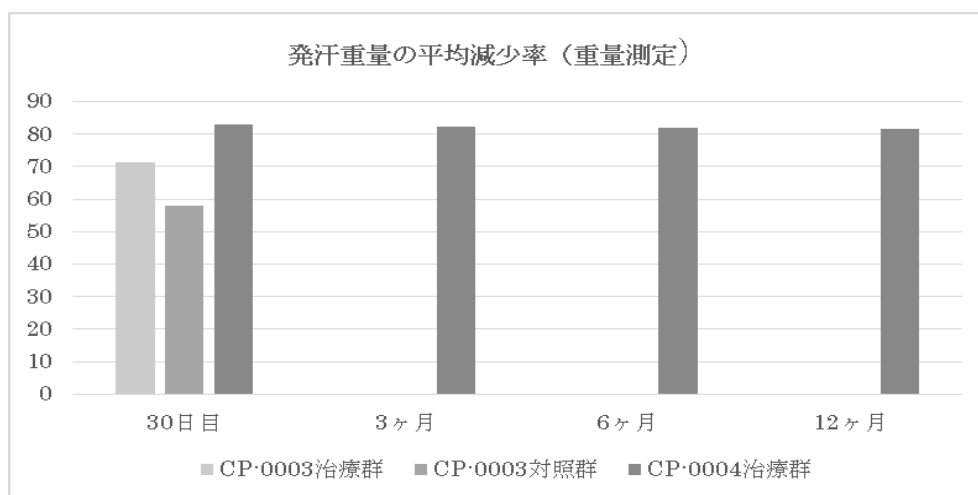
【発汗重量の平均減少率】

CP-0003 試験の30日目評価時の平均減少率は、治療群71.4%、対照群57.9%であり、両群間に統計的有意差が見られた。

CP-0004 試験の平均減少率は、全ての評価時において 80 %以上の数値を示し、継続的な有効性が示された。

表 8.2.1.2-2. 発汗重量の平均減少率（重量測定）（%）

	30 日目		3 ヶ月	6 ヶ月目	12 ヶ月目
CP-0003 治療群 (N = 81)	71.4 % SD = 27.0 %	p = 0.029	—	—	—
CP-0003 対照群 (N = 39)	57.9 % SD = 36.5 %		—	—	—
CP-0004 治療群 (N = 31)	83.1 %	—	82.3 %	82.1 %	81.7 %



8.2.1.2.1 発汗重量に影響を及ぼす因子に関する考察

発汗重量の結果に影響を及ぼす因子（室温、湿度及び測定前の運動の有無）が適切に規定又は記録されていたことの手順書や症例報告書に基づく説明、及び臨床試験を実施した地域や評価を行った季節、前述した室温等が有効性の結果に影響していないことに関する考察は以下のとおりである。

重量測定方法は、臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 それぞれの治験実施計画書、並びに治験実施施設に対するトレーニング資料にて規定されている。CP-0003 及び CP-0004 の重量測定方法の手順は、基本的に同様である。

測定前の運動の影響については、治験実施施設のトレーニング資料にて、計測時には被験者を安静状態にする旨の記載があり、排除されている。

室温については、トレーニング資料にて、通常の室温にて実施との記載があるが、具体的な温度に関する規定はない。また、CP-0004 試験では、評価時の温湿度の記録があるが、CP-0003 試験では温湿度の記録がない。

一般的に温熱性発汗が始まる気温は男性が約 30 °C、女性が約 32 °C である³。これより低い温度では、汗は、本人が感じることなく気道や皮膚から蒸散するのみで、不感蒸泄と呼ばれている。不感蒸泄の量は、体温または摂取する水分量により異なるが、いずれにしても本人が発汗している認識はない。30 °C の室温は明らかに高い温度であり、評価時の温湿度の記録が不十分であっても、この温度を超えていたとは考えにくい。また、室温 30 °C 以下であれば、鳥肌または震えが出るほどの低温でない限り、室温が体温に影響を与えるとは考えられない。

CP-0004 試験の重量測定時における温湿度は 20.2～29.3 °C、18～53 % の範囲であり、CP-0003 試験も同様の温湿度下で評価が実施されていたと考えられるため、有効性の結果に影響していないと考える。

参考までに、以下に各試験プロトコルから関連した部分を示す。

【治験実施計画書】

別添資料へ-2 Protocol # /Version Date: CP-0003 / Version: 1.4 30 Nov 09 (P-22)より抜粋

4.12 Informed Consent, Screening/Baseline and Enrollment

Baseline Evaluation

Gravimetric Test

After drying the surface of the skin, a pre-weighted filter paper is applied to the axilla for a period of five minutes. The paper is then weighted again and the rate of sweat production is calculated in mg/min. Subject should be at rest at room temperature.

重量測定評価

皮膚表面を乾燥させた後、事前に計量しておいたろ紙を腋窩に 5 分間付着させる。その後、ろ紙の重量を再計量し、発汗量 (mg/min) として記録する。被験者は室温で安静状態にさせる。

別添資料へ-2 Protocol # /Version Date: CP-0003 / Version: 1.4 30 Nov 09 (P-26)より抜粋

4.13 Treatment Phase

Devices and Equipment

The following are materials that will be supplied by the sponsor:

- Materials and supplies for gravimetric test
 - ・ Filter paper
 - ・ Calibrated scale with milligram accuracy
 - ・ Timer

以下の資材は治験依頼者により提供される。

- 重量測定評価用の資材及び器具
 - ・ ろ紙
 - ・ ミリグラム精度の校正済み測定器
 - ・ タイマー

別添資料へ-5 Protocol # /Version Date: CP-0004 / Version: 19 Apr 10 (P-16)より抜粋

3.14 Investigational Procedure

3.14.1 Subject Preparation

Gravimetric Measurement:

The subject should be at rest. After drying the surface of the skin, a pre-weighted filter paper is applied to the axilla for a period of five minutes. The paper is then weighted again and the rate of sweat production is calculated in mg/min. Room temperature and humidity will be recorded at the start of this test.

重量測定評価

被験者を安静状態にする。皮膚表面を乾燥させた後、事前に計量しておいたろ紙を腋窩に 5 分間付着させる。その後、ろ紙の重量を再計量し、発汗量 (mg/min) として記録する。室温と湿度は評価開始時に記録する。

3.14 Investigational Procedure

3.14.2 Devices and Equipment

The following are materials that will be supplied by the sponsor:

- Materials and supplies for gravimetric test
 - ・ Filter paper
 - ・ Scale with milligram accuracy
 - ・ Certified calibration weight for the scale
 - ・ Timer

以下の資材は治験依頼者により提供される。

- 重量測定評価用の資材及び器具
 - ・ ろ紙
 - ・ ミリグラム精度の測定器
 - ・ 測定器の校正証明
 - ・ タイマー

Site Initiation Training スライド CP-0003 用及び CP-0004 用より抜粋（内容共通）

Assessment - Gravimetric

- ・ Subject should be at rest in a normal temperature room
- ・ Subject should be comfortably sitting on chair, shirt off
- ・ Pre-weigh a filter paper and record the weight
- ・ Dry the axilla with absorbent towels
- ・ Apply filter paper to underarm and have subject lower arm to hold it in place. Time for 5 minutes. (Can do both arms concurrently.)
- ・ After 5 minutes, weigh filter paper again. Minimize opportunity for evaporation of sweat. Calculate difference in pre - and post – weight.
- ・ Record weight in milligrams. (Scale shows in tenths of a milligram.) (CP-0003)
- ・ Record weight in tenths of a milligram (ie the way it shows on the scale) (CP-0004)

評価-重量測定

- ・ 被験者を通常の室温で安静状態にする。
- ・ 被験者はシャツを脱ぎ、楽な姿勢で椅子に座る。
- ・ 事前にろ紙を計量し、記録する。
- ・ 腋窩を吸水性のあるタオルで拭き、乾燥させる。
- ・ ろ紙を腋窩に付着させ、被験者の腕を下げて腋窩に挟ませる。5 分間計測する。（両腋窩同時に行っても良い。）
- ・ 5 分後、ろ紙を再度計量する。汗の蒸発を最小限にする。事前・事後のろ紙の計量値の差を計算する。
- ・ 重量をミリグラム表記で記録する。（計測器は 1/10 ミリグラム単位で表示される。）（CP-0003）
- ・ 重量を 1/10 ミリグラム表記で記録する。（計測器の表示どおり。）（CP-0004）

8.2.1.3 追加的有効性評価

8.2.1.3.1 臨床試験 CP-0003 における全観察時点の有効性

CP-0003 試験において、臨床評価報告書では一部の観察時点における有効性の結果が提示されておらず、効果の一貫性が判断できないため、ベースライン及び治療後の全ての観察時点における有効性の結果を示す（表 8.2.1.3.1-1、2）。

全ての観察時点において、治療群は対照群よりも有効性を示した。なお、本項では総括報告書とは異なり、最終観察繰越法による欠測値の補完を行っていないため、治療群及び対照群の N 数が変化している。

表 8.2.1.3.1-1 : HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合 (%)

	14 日	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
CP-0003 治療群	90.5 % (N = 74)	91.1 % (N = 79)	74.0 % (N = 77)	69.3 % (N = 75)	73.9 % (N = 69)	75.0 % (N = 68)
CP-0003 対照群	58.3 % (N = 36)	48.6 % (N = 37)	38.2 % (N = 34)	40.6 % (N = 32)	—	—

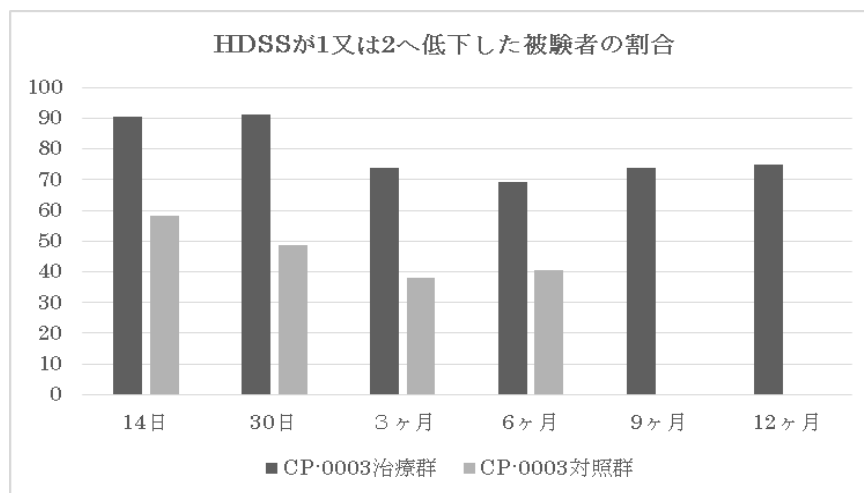
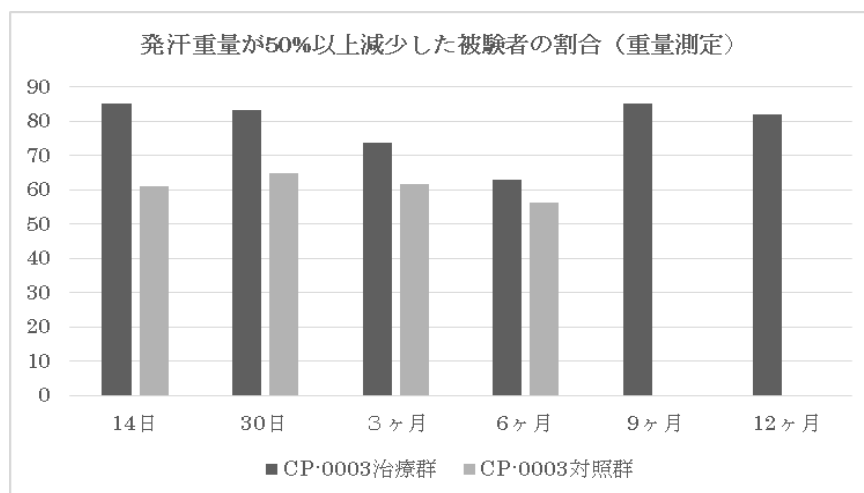


表 8.2.1.3.1-2 : 発汗重量が 50 %以上減少した被験者の割合 (重量測定) (%)

	14 日	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
CP-0003 治療群	85.1 % (N = 74)	83.3 % (N = 78)	73.7 % (N = 76)	63.0 % (N = 73)	85.3 % (N = 68)	82.1 % (N = 67)
CP-0003 対照群	61.1 % (N = 36)	64.9 % (N = 37)	61.8 % (N = 34)	56.3 % (N = 32)	—	—

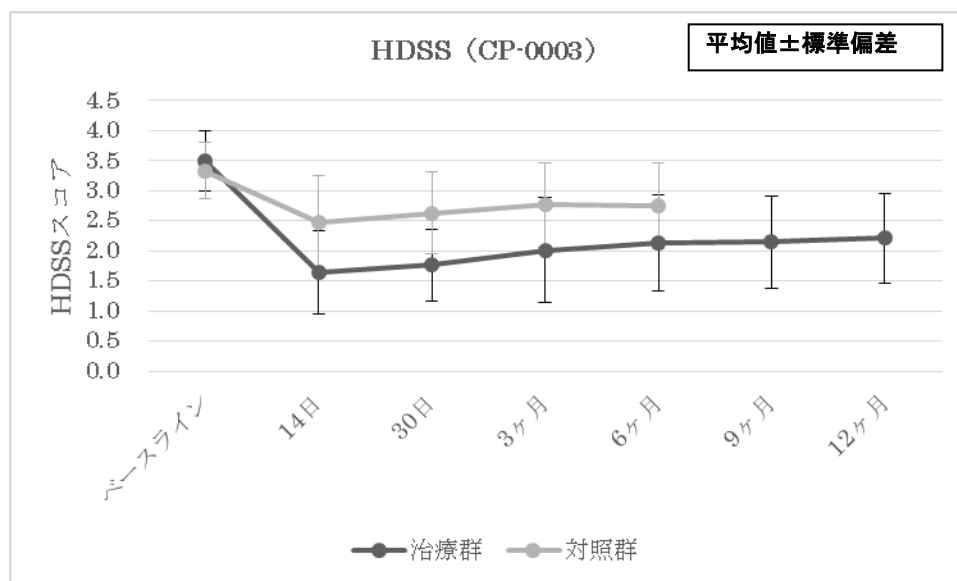


8.2.1.3.2 臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 における全観察時点の有効性 (平均値及び標準偏差)

主要評価項目を達成した被験者の割合だけでは、結果のばらつきや評価の再現性が判断できないため、有効性の評価に関しては、HDSS 及び発汗重量並びに発汗重量の減少率の平均値及び標準偏差を、ベースライン及び観察時点毎に示す (表 8.2.1.3.2-1~6)。

表 8.2.1.3.2-1 : HDSS の平均値及び標準偏差 (SD)

	ベース ライン	14 日	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
治療群	3.5 SD = 0.50 (N = 81)	1.6 SD = 0.69 (N = 74)	1.8 SD = 0.60 (N = 78)	2.0 SD = 0.88 (N = 76)	2.1 SD = 0.79 (N = 73)	2.1 SD = 0.77 (N = 68)	2.2 SD = 0.74 (N = 67)
対照群	3.3 SD = 0.48 (N = 39)	2.5 SD = 0.77 (N = 36)	2.6 SD = 0.68 (N = 37)	2.8 SD = 0.70 (N = 34)	2.8 SD = 0.72 (N = 32)	—	—

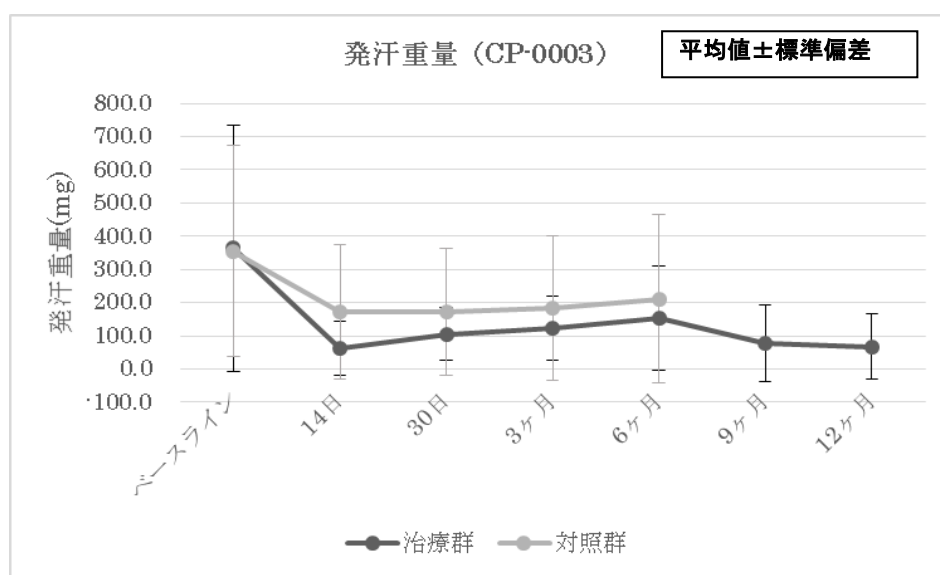


< 考察 >

HDSS の平均値は、ベースライン時は両群とも同等であるが、14 日後以降の観察時においては、治療群の方が低い平均値を示した。結果のばらつきは、両群とも低かった。

表 8.2.1.3.2-2： 発汗重量の平均値 (mg) 及び標準偏差 (SD)

	ベース ライン	14 日	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
治療群	364.2 mg SD = 370.3 mg (N = 81)	62.6 mg SD = 80.6 mg (N = 74)	105.1 mg SD = 78.4 mg (N = 78)	122.9 mg SD = 96.1 mg (N = 76)	153.2 mg SD = 158.2 mg (N = 73)	78.6 mg SD = 116.0 mg (N = 68)	67.8 mg SD = 98.2 mg (N = 67)
対照群	354.4 mg SD = 317.3 mg (N = 39)	171.8 mg SD = 202.6 mg (N = 36)	171.2 mg SD = 191.0 mg (N = 37)	183.9 mg SD = 216.4 mg (N = 34)	210.7 mg SD = 253.0 mg (N = 32)	—	—

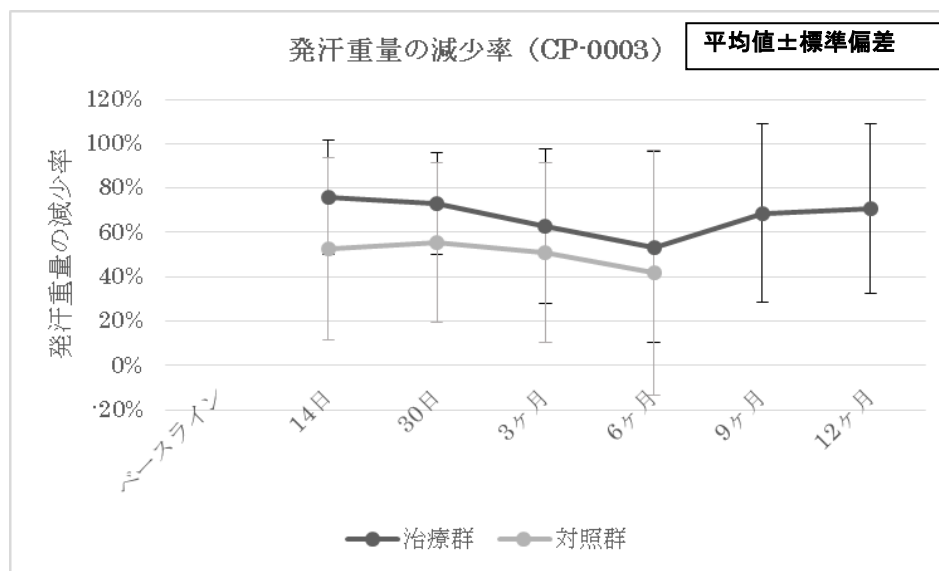


< 考察 >

発汗重量の平均値は、ベースライン時は両群ともばらつきが大きかったが、14 日後以降の観察時では、治療群は 6 ヶ月後におけるばらつきが多少大きかったものの、100 mg 前後の発汗重量であり、本品による一定の治療の有効性を示すものと考えられる。一方、対照群は、全ての観察時においてベースラインよりも発汗重量の平均値が低かったものの、ばらつきが大きく、有効性は示されていないと考える。

表 8.2.1.3.2-3 : 発汗重量減少率の平均値 (%) 及び標準偏差 (SD)

	14 日	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	9 ヶ月	12 ヶ月
治療群	75.7 % SD =25.8 % (N = 74)	73.1 % SD =22.9 % (N = 78)	62.8 % SD =34.8 % (N = 76)	53.5 % SD =43.1 % (N = 73)	68.6 % SD =40.3 % (N = 68)	70.8 % SD =38.2 % (N = 67)
対照群	52.6 % SD =40.9 % (N = 36)	55.4 % SD =36.2 % (N = 37)	50.9 % SD =40.6 % (N = 34)	41.9 % SD =55.5 % (N = 32)	—	—



< 考察 >

発汗重量の減少率の平均値は、治療群が 6 ヶ月後の観察時でやや減少したが、70 %前後で安定していた。一方、対照群は全ての観察時において 50 %前後の減少率を示したが、ばらつきが大きかったため、有効性は示されていないと考える。

表 8.2.1.3.2-4 : HDSS の平均値及び標準偏差 (SD)

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
治療群	3.4 SD = 0.47 (N = 31)	1.6 SD = 0.65 (N = 30)	1.6 SD = 0.71 (N = 29)	1.6 SD = 0.58 (N = 28)	1.5 SD = 0.51 (N = 26)

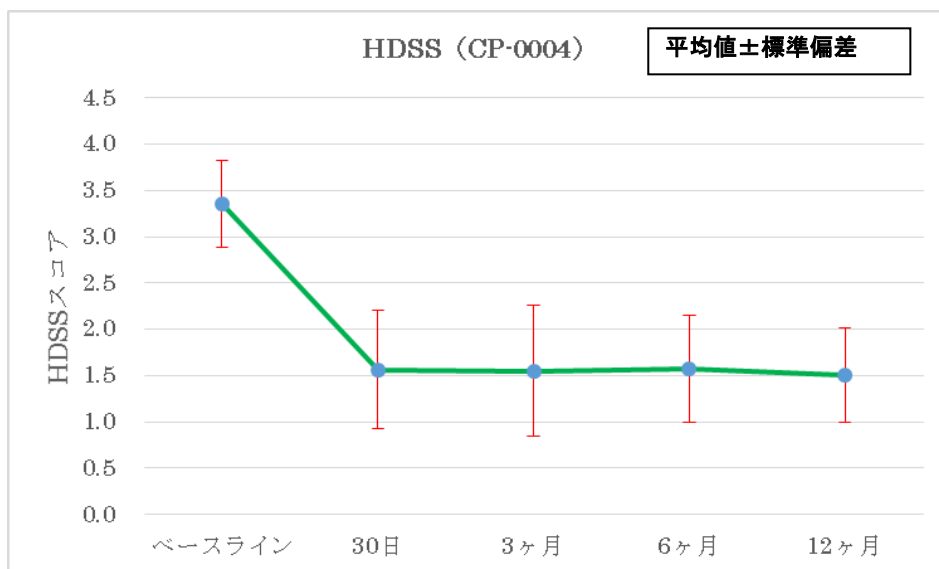


表 8.2.1.3.2-5 : 発汗重量の平均値 (mg) 及び標準偏差 (SD)

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
治療群	374.6 mg SD = 259.3 (N = 31)	41.7 mg SD = 64.1 (N = 30)	54.7 mg SD = 83.1 (N = 29)	64.2 mg SD = 121.4 (N = 27)	56.1 mg SD = 82.3 (N = 26)

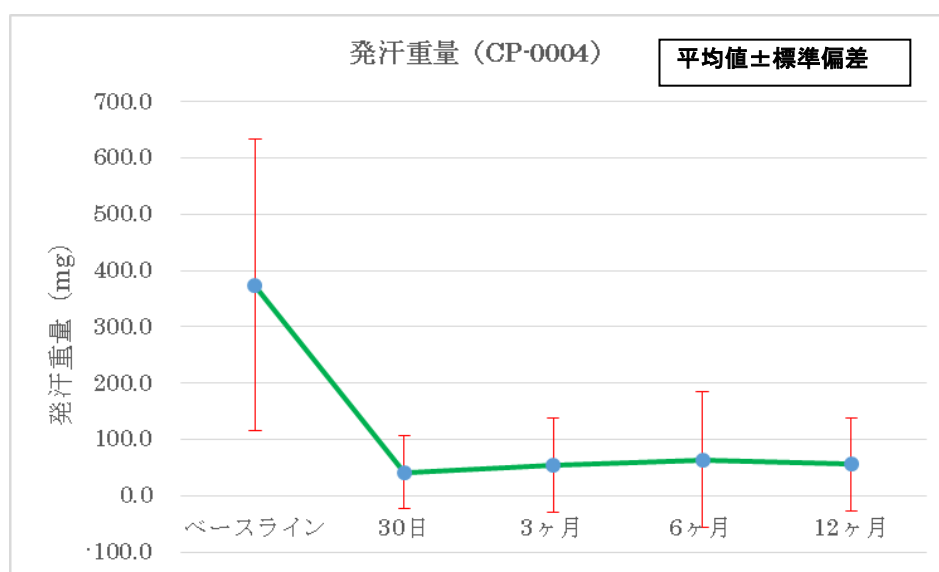
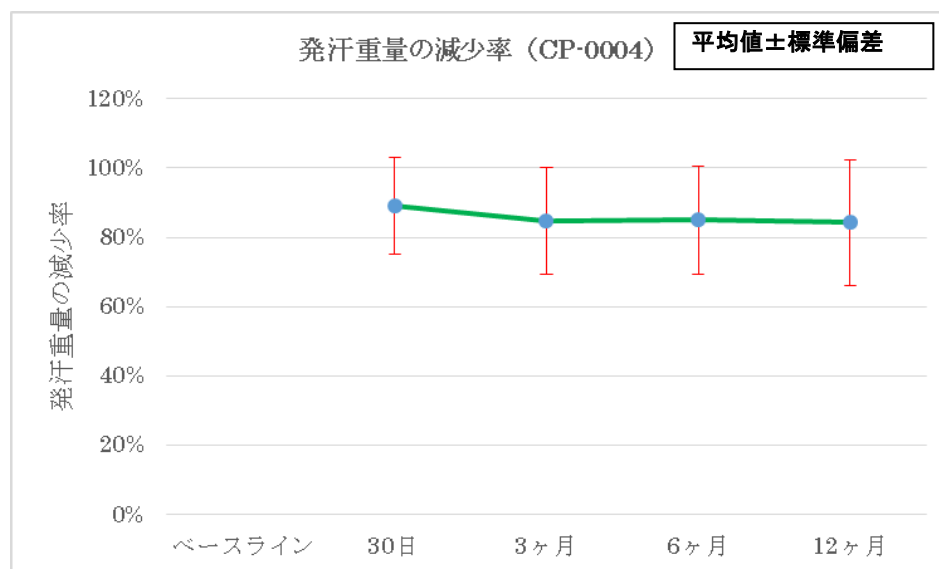


表 8.2.1.3.2-6 : 発汗重量減少率の平均値 (%) 及び標準偏差 (SD)

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
治療群	89.2 % SD = 14.0 (N = 30)	84.7 % SD = 15.3 (N = 29)	85.0 % SD = 15.5 (N = 27)	84.2 % SD = 18.1 (N = 26)



< 考察 >

HDSS 及び発汗重量の平均値は、全ての観察時においてベースライン時よりも低い数値を示し、発汗重量の減少率も 85 %前後で安定していた。数値のばらつきも大きくはないため、一定の有効性が示されたと考える。

8.2.1.3.3 臨床試験 CP-0003 における治療後 6 ヶ月時点の対照群に関する考察

CP-0003 試験において、治療後 6 ヶ月時点まで対照群でも一定の有効性が維持されている理由を次のように考える。

CP-0003 試験では、プラセボ効果により、治療群でも一定の有効性が維持されていたと思われる。ボトックスの臨床試験 LOC114078 試験においても、表 8.2.1.3.3-1 のとおりプラセボ効果は確認されている。

表 8.2.1.3.3-1 : ボトックス投与 4 週後、16 週後の発汗重量のレスポンス率

試験	投与回 評価時点	ボトックス 50 単位群	プラセボ群
LOC114078 試験 (二重盲検期)	投与 1 回目	N = 78	N = 74
	投与 4 週間後	96.2 %	45.9 %
	投与 16 週間後	87.2 %	32.4 %

8.2.1.3.4 臨床試験 CP-0003 における治療後 6 ヶ月時点の結果に関する考察

CP-0003 試験においては、治療後 6 ヶ月時点で有効性の結果が減少しているが、その理由について以下のように考える。

【HDSS】

CP-0003 試験の HDSS は表 8.2.1.3.1-1 のとおり、6 ヶ月時点でスコア 1 又は 2 に減少した被験者の

割合が減少しているが、これは被験者の心理的な要因が影響したものであると考えられる。治療群が効果に気付くのは、ある程度の発汗が生じるようなイベントを経験してからである可能性が高い。被験者に対して行ったアンケートにおける、自分が治療群であったか否かという結果では、最初は、大多数が治療中の手技による副作用または感覚（疼痛、熱、ピリピリ感）で判断していたが、6ヵ月後の評価時では、腋窩の発汗過多の改善、つまり治療効果の有無で判断するようになっており、治療効果に対する意識が遅れて出てくることを示していると考えられる。

被験者は、治療群または対照群のどちらに割り当てられたかを知らないだけでなく、本品の治療効果がどのように現れるかを知らされていない。このような状況下で、人はある程度の効果を体感すると、その後も効果が増していくのではないかという期待感（マイナスの効果である場合は不安感）を持つことがある。本品は、マイクロ波の照射によって汗腺を焼灼する原理であるため、照射後すぐに効果が現れ、その後の効果は増すのではなく、横ばいになると考えられる。このように、期待どおりの効果が得られないとき、効果が横ばいで持続しているにも関わらず、効果が減少したように感じるがあると推察される。このような心理が影響し、HDSS に関する 6ヵ月時点での有効性の結果が減少したと考えられる。

治療後 6ヵ月時点で、14 日、30 日又は 3ヵ月時点と比較したときに HDSS が 1 又は 2 から 3 又は 4 に上昇した被験者の割合を表 8.2.1.3.4-1 に示す。

治療群及び対照群において、6ヵ月時点で HDSS が 3 又は 4 に上昇した被験者の割合は同程度であったが、対照群は 14 日後の評価時以降、すぐに HDSS がベースライン時のスコアに戻る傾向が高いと考えられる。

表 8.2.1.3.4-1 : CP-0003 6ヵ月時点で HDSS が 3 又は 4 に上昇した被験者の割合

	14 日後の数値より 上昇	30 日後の数値より 上昇	3ヵ月後の数値より 上昇	合計
治療群 (N = 75)	1.3 %	16.0 %	9.3 %	26.7 %
対照群 (N = 32)	6.2 %	12.5 %	9.4 %	28.1 %

【重量測定法による発汗重量】

重量測定に関する、治療後 6ヵ月時点での有効性の結果が減少した理由については、多汗症に罹患している患者はさまざまな発汗要因を有していることから、説明するのは困難だが、心理的な影響も一因である考える。

治療後 6ヵ月時点で、14 日、30 日又は 3ヵ月時点と比較したときに発汗重量が増加した被験者の割合を表 8.2.1.3.4-2 に示す。

治療群及び対照群は同等の傾向を示した。3ヵ月後の発汗重量よりも 6ヵ月時点の発汗重量が多い割合が高かったが、6ヵ月時点の発汗重量は、殆どの被験者において、ある評価時点よりも上昇していることが確認された。

表 8.2.1.3.4-2 : CP-0003 6ヵ月時点で発汗重量が増加した被験者の割合

	30 日後及び 3 ヵ月後の数値 よりは低い が 14 日後の数値 より増加	3ヵ月後の数 値よりは低い が 30 日後の数 値より増加	3ヵ月後の数 値より増加	合計	ベースラインよ りも発汗重量が 増加した被験者
治療群 (N=74)	6.8 %	23.0 %	60.8 %	90.5 %	10.8 %
対照群 (N=32)	6.3 %	25.0 %	53.1 %	84.4 %	18.8 %

8.2.1.3.5 臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 における有効性の差異に関する考察

同等の選択基準で実施した臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 の有効性の結果に差異が認められる理由は、ベースラインにおける HDSS の内訳の相違及び、マイクロ波照射機構に関する機器の世代間の差に起因すると考える。

HDSS の内訳については、表 8.2.1.3.5-1 に示すとおり、CP-0003 試験では HDSS 3 と 4 の割合が 51 % : 49 %であるのに対し、CP-0004 試験では 65 % : 35 %である。

表 8.2.1.3.5-1 : CP-0003 および CP-0004 のベースラインにおける HDSS 内訳

	CP-0003		CP-0004 (n = 31)
	治療群 (n = 81)	対照群 (n = 39)	
HDSS = 3 n (%)	41 (51 %)	26 (67 %)	20 (65 %)
HDSS = 4 n (%)	40 (49 %)	13 (33 %)	11 (35 %)

HDSS 1 または 2 への低下という評価項目は、HDSS 3 の被験者が多い CP-0004 試験の方が起こりやすいため、有効性が高くなったと考えられる。また、HDSS はわずか 4 段階の評価であり、被験者の中にはスコア 2 と 3、または 3 と 4 の境界に位置するレベルの重症度であるが、どちらかのスコアに分類された者もいたと思われる。発汗量は、摂取した食物または月経周期等により変化するため、スコアの境界付近にいた被験者の HDSS または発汗量が変化した可能性もあり、このような可能性は HDSS 3 の被験者が多く含まれる CP-0004 試験において、より高くなると言える。そのため CP-0003 試験と CP-0004 試験の有効性の結果に差異が生じたと考える。

また、本品のマイクロ波照射機構に関する情報は 4.1.7.3 項のとおりであるが、CP-0003 試験に使用された前々世代機 (G2) は、ハンドピースに搭載された 1 つのアンテナ間が照射されず、未照射エリアを照射するために、2 つのアンテナ間を照射させる必要がある。一方、本品及び CP-0004 試験機の前世代機 (G3) は、アンテナの 2 つのアンテナ間を照射させる必要を要せずに、同等の照射エリアの形成が可能となっている。したがって、CP-0003 試験では、2 つのアンテナ間を照射させる必要を要せずに、同等の照射エリアの形成が可能となっている。したがって、CP-0004 試験に比し、CP-0003 試験の有効性が低くなったと考える。

8.2.1.3.6 層別解析

CP-0004 試験においては、後述の 8.2.2.1 項に示すとおり、神経損傷の有害事象の報告があり、皮膚の厚さが有害事象の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、本項にて皮膚の厚さに影響を及ぼす可能性がある性別、人種及び体型 (BMI) 毎に有効性を検証する。

【性別】

性別の HDSS、発汗重量及び発汗重量の減少率の、各評価時における平均値及び標準偏差を表 8.2.1.3.6-1～3 に示す。いずれも男女間で傾向に大きな差は見られなかった。

表 8.2.1.3.6-1 : HDSS の平均値及び標準偏差 (SD) 性別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
男性	3.3 SD = 0.46 (N = 8)	1.4 SD = 0.52 (N = 8)	1.1 SD = 0.38 (N = 7)	1.1 SD = 0.38 (N = 7)	1.1 SD = 0.38 (N = 7)
女性	3.4 SD = 0.50 (N = 23)	1.6 SD = 0.66 (N = 22)	1.7 SD = 0.72 (N = 22)	1.7 SD = 0.56 (N = 21)	1.6 SD = 0.50 (N = 19)

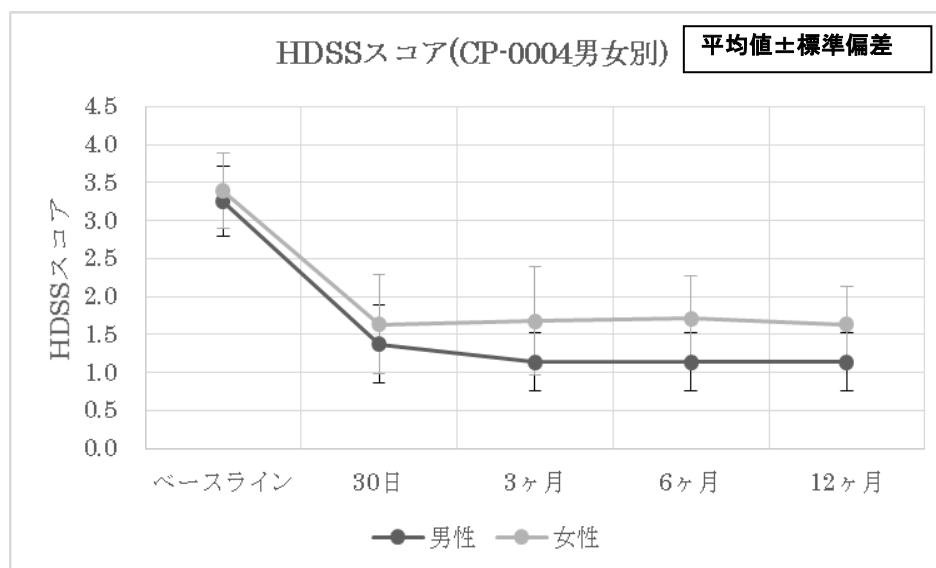


表 8.2.1.3.6-2 : 発汗重量の平均値 (mg) 及び標準偏差 (SD) 性別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
男性	258.1 mg SD = 137.7 (N = 8)	9.7 mg SD = 7.2 (N = 8)	33.4 mg SD = 26.0 (N = 7)	53.0 mg SD = 64.3 (N = 7)	57.9 mg SD = 69.2 (N = 7)
女性	415.1 mg SD = 281.1 (N = 23)	53.4 mg SD = 71.6 (N = 22)	61.5 mg SD = 93.9 (N = 22)	68.2 mg SD = 137.1 (N = 20)	55.4 mg SD = 88.3 (N = 19)

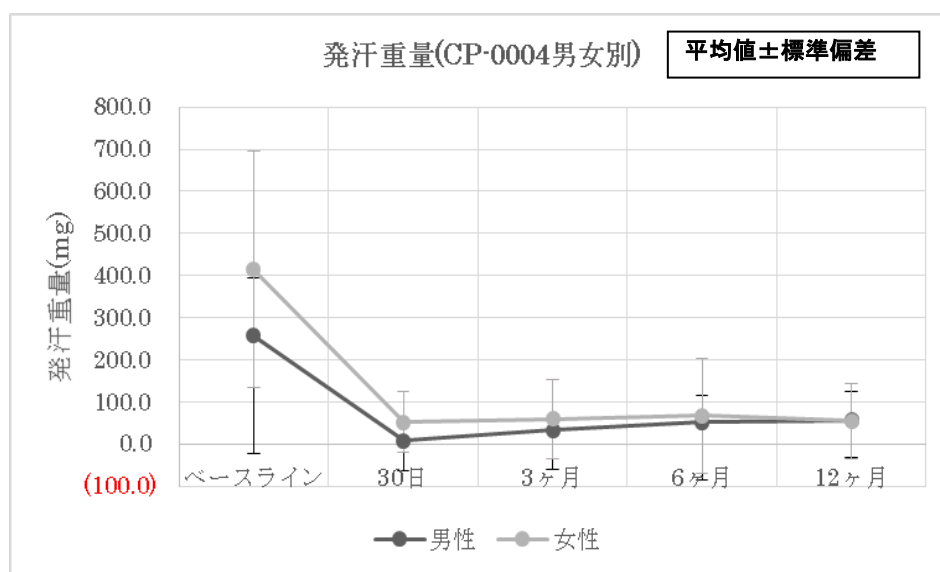
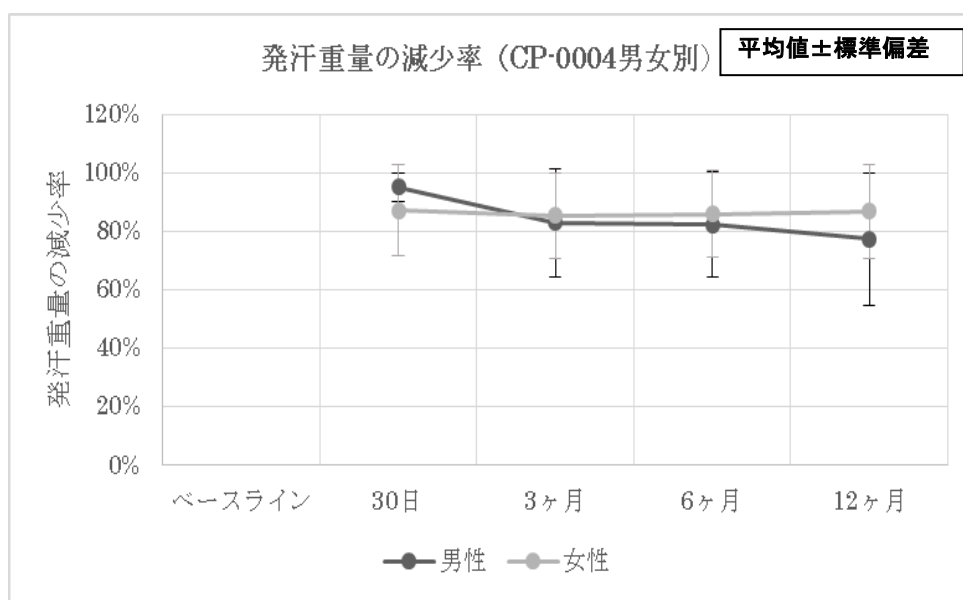


表 8.2.1.3.6-3 : 発汗重量減少率の平均値 (%) 及び標準偏差 (SD) 性別

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
男性	95.0 % SD = 5.0 (N = 8)	82.9 % SD = 18.7 (N = 7)	82.3 % SD = 18.0 (N = 7)	77.3 % SD = 22.7 (N = 7)
女性	87.1 % SD = 15.6 (N = 22)	85.3 % SD = 14.5 (N = 22)	85.9 % SD = 15.0 (N = 20)	86.8 % SD = 16.1 (N = 19)



【人種別】

人種別の HDSS、発汗重量及び発汗重量の減少率の、各評価時における平均値及び標準偏差を表 8.2.1.3.6-4～6 に示す。人種間で傾向に大きな差は見られなかった。

表 8.2.1.3.6-4 : HDSS の平均値及び標準偏差 (SD) 人種別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
Caucasian	3.3 SD = 0.48 (N = 27)	1.6 SD = 0.64 (N = 26)	1.5 SD = 0.71 (N = 25)	1.5 SD = 0.59 (N = 24)	1.5 SD = 0.51 (N = 22)
Asian	3.5 SD = 0.58 (N = 4)	1.5 SD = 0.58 (N = 4)	1.8 SD = 0.50 (N = 4)	1.8 SD = 0.50 (N = 4)	1.8 SD = 0.50 (N = 4)

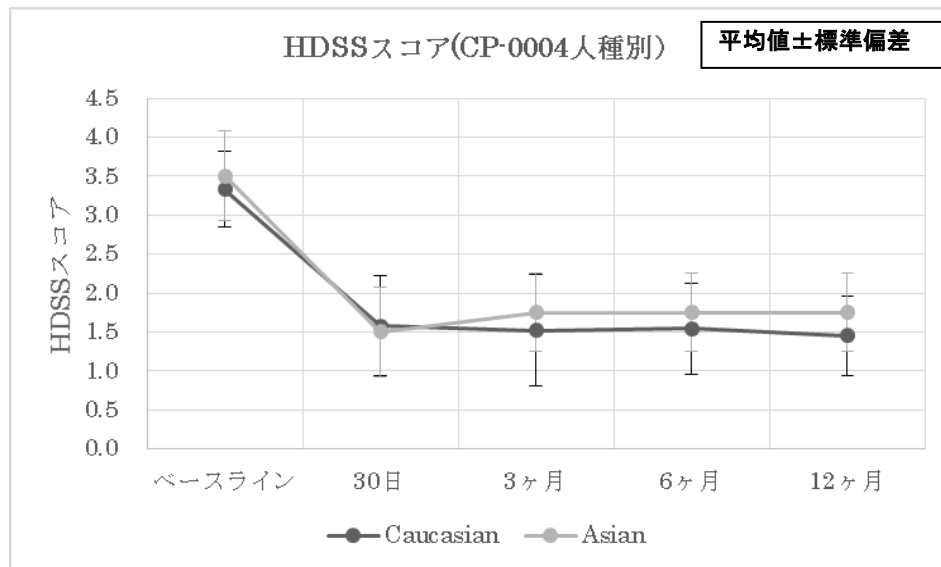


表 8.2.1.3.6-5 : 発汗重量の平均値 (mg) 及び標準偏差 (SD) 人種別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
Caucasian	391.9 mg SD = 272.0 (N = 27)	47.0 mg SD = 67.4 (N = 26)	59.3 mg SD = 88.3 (N = 25)	66.1 mg SD = 129.0 (N = 23)	54.8 mg SD = 81.8 (N = 22)
Asian	257.5 mg SD = 102.5 (N = 4)	7.3 mg SD = 7.9 (N = 4)	25.9 mg SD = 29.2 (N = 4)	53.4 mg SD = 74.4 (N = 4)	63.3 mg SD = 97.2 (N = 4)

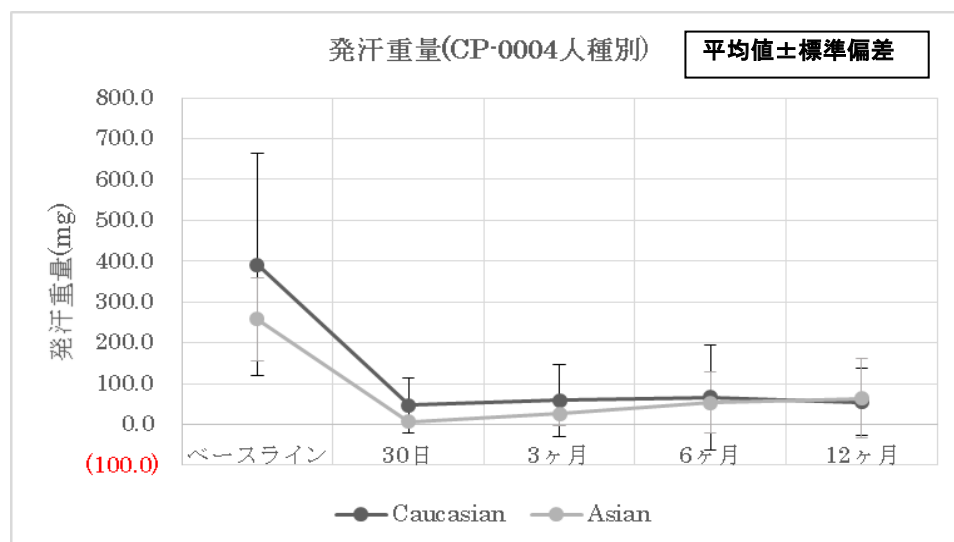
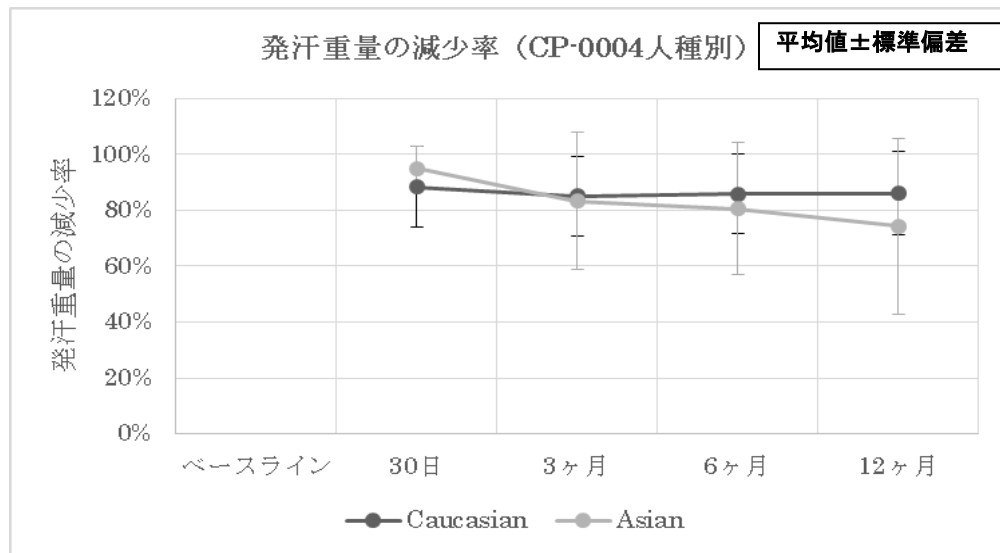


表 8.2.1.3.6-6 : 発汗重量減少率の平均値 (%) 及び標準偏差 (SD) 人種別

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
Caucasian	88.3 % SD = 14.6 (N = 26)	85.0 % SD = 14.0 (N = 25)	85.8 % SD = 14.3 (N = 23)	86.0 % SD = 15.0 (N = 22)
Asian	95.0 % SD = 7.8 (N = 4)	83.1 % SD = 24.5 (N = 4)	80.6 % SD = 23.6 (N = 4)	74.2 % SD = 31.6 (N = 4)



【体型 (BMI) 別】

体型 (BMI) 別の HDSS、発汗重量及び発汗重量の減少率の、各評価時における平均値及び標準偏差を表 8.2.1.3.6-7～9 に示す。HDSS 及び発汗重量の平均値に関しては、体型別で傾向に大きな差は見られなかったが、発汗重量の減少率の平均値は、BMI30 以上 35 未満の被験者が 3 ヶ月評価時に減少したが、その他の評価時では、全ての体型において同等の傾向を示した。

表 8.2.1.3.6-7 : HDSS の平均値及び標準偏差 (SD) 体型 (BMI) 別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
BMI<18.5	4 SD = 0.00 (N = 1)	—	—	—	—
18.5≤BMI<25	3.4 SD = 0.50 (N = 16)	1.5 SD = 0.63 (N = 16)	1.5 SD = 0.82 (N = 16)	1.5 SD = 0.52 (N = 16)	1.5 SD = 0.52 (N = 15)
25≤BMI<30	3.3 SD = 0.45 (N = 12)	1.8 SD = 0.62 (N = 12)	1.7 SD = 0.47 (N = 11)	1.8 SD = 0.63 (N = 10)	1.7 SD = 0.50 (N = 9)
30≤BMI<35	3.5 SD = 0.71 (N = 2)	1.0 SD = 0.00 (N = 2)	1.0 SD = 0.00 (N = 2)	1.0 SD = 0.00 (N = 2)	1.0 SD = 0.00 (N = 2)

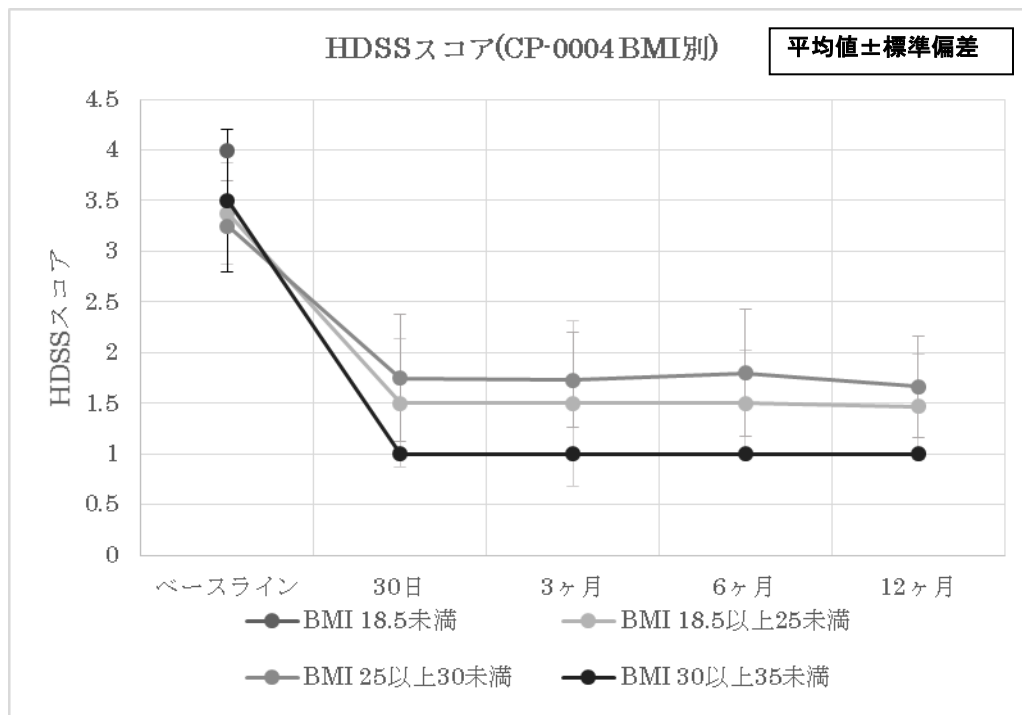


表 8.2.1.3.6-8： 発汗重量の平均値（mg）及び標準偏差（SD）体型（BMI）別

	ベース ライン	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
BMI<18.5	114.8 mg SD = 0.0 (N = 1)	1.0 mg SD = 0.0 (N = 1)	—	—	—
18.5≤BMI<25	406.1 mg SD = 243.5 (N = 16)	43.8 mg SD = 73.3 (N = 16)	43.4 mg SD = 71.2 (N = 16)	42.9 mg SD = 45.4 (N = 15)	36.1 mg SD = 51.8 (N = 15)
25≤BMI<30	395.5 SD = 288.6 (N = 12)	47.1 SD = 59.4 (N = 11)	73.9 SD = 105.0 (N = 11)	107.2 SD = 189.5 (N = 10)	97.2 SD = 116.0 (N = 9)
30≤BMI<35	126.7 SD = 20.8 (N = 2)	15.8 SD = 4.1 (N = 2)	39.3 SD = 27.5 (N = 2)	9.4 SD = 0.1 (N = 2)	20.8 SD = 18.2 (N = 2)

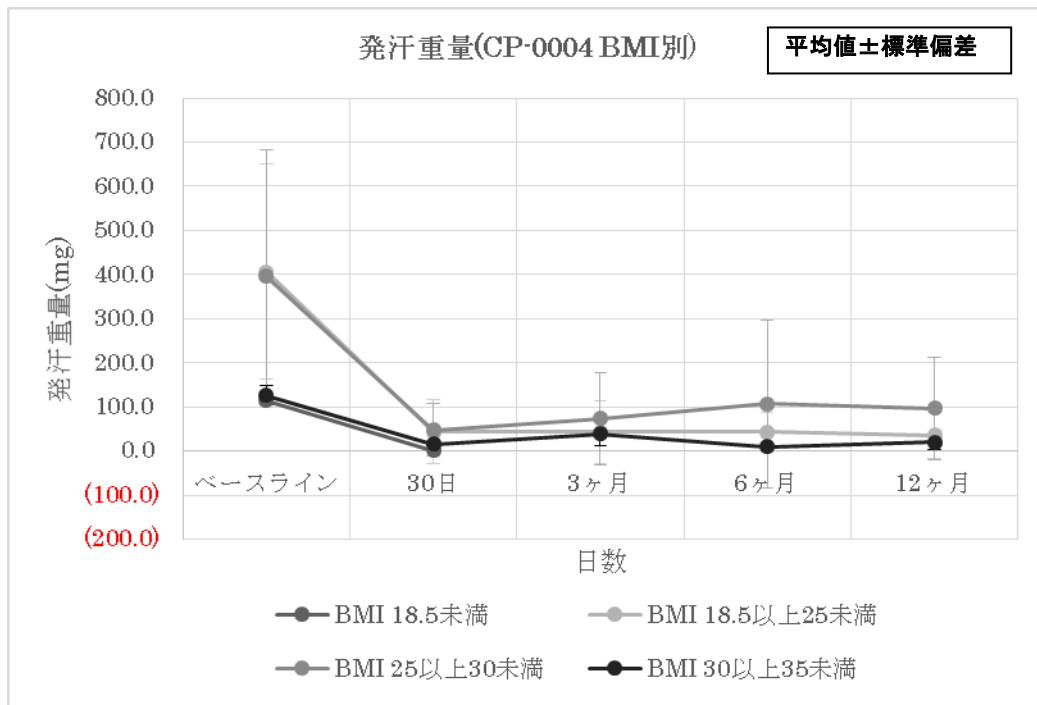
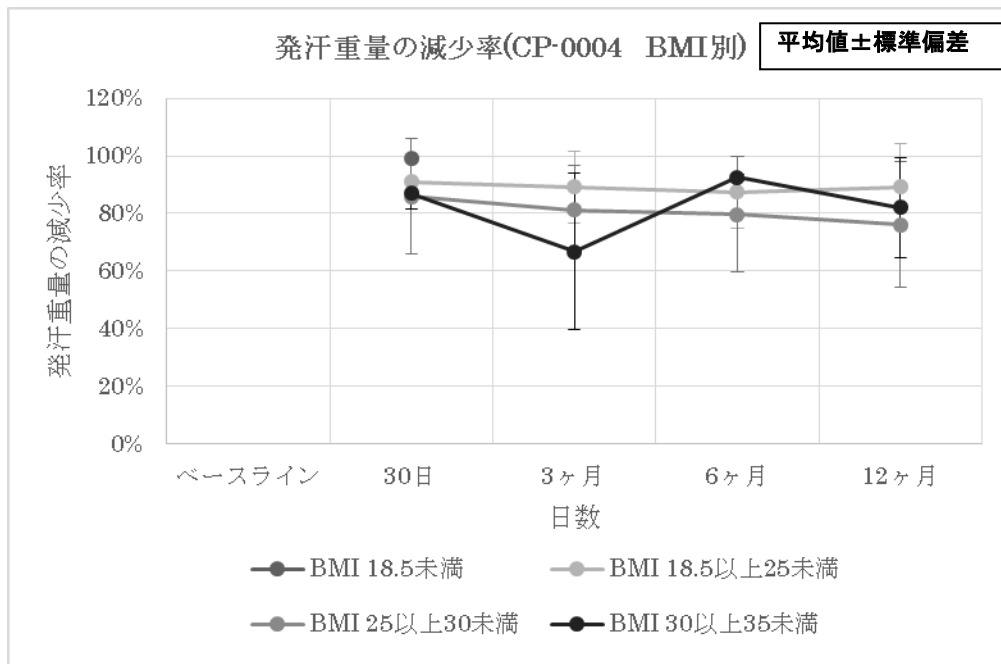


表 8.2.1.3.6-9: 発汗重量減少率の平均値 (%) 及び標準偏差 (SD) 体型 (BMI) 別

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
BMI<18.5	99.1 % SD = 0.0 (N = 1)	—	—	—
18.5≤BMI<25	91.1 % SD = 9.7 (N = 16)	89.3 % SD = 12.4 (N = 16)	87.5 % SD = 12.5 (N = 15)	89.3 % SD = 15.0 (N = 15)
25≤BMI<30	86.0 % SD = 19.9 (N = 11)	81.3 % SD = 15.4 (N = 11)	79.6 % SD = 20.0 (N = 10)	76.2 % SD = 21.7 (N = 9)
30≤BMI<35	87.1 % SD = 5.4 (N = 2)	66.8 % SD = 27.2 (N = 2)	92.5 % SD = 1.2 (N = 2)	82.2 % SD = 17.3 (N = 2)



8.2.1.3.7 患者満足度

臨床試験 CP-0003 及び CP-0004 において、探索的評価として患者満足度アンケートを実施しており、表 8.2.1.3.7-1 及び 8.2.1.3.7-2 に結果を示す。

CP-0003 試験の 6 ヶ月目の結果は、67.5 %が治療結果に満足し、同程度の割合 66.2 %の被験者が、この治療を友人又は家族に勧めると回答しており、この結果は、副次評価項目である 6 ヶ月時の HDSS が 1 又は 2 へ低下した割合に近かった (66.7 %)。

CP-0004 試験の患者満足度は、全ての評価時において 90 %程度と継続的に高い数値を示した。

表 8.2.1.3.7-1 CP-0003 満足度アンケートの結果（治療群のみ）

	6 ヶ月目の結果 (N = 74) N (%)	12 ヶ月目の結果 (N = 37) N (%)
1) この治療の結果にどの程度満足しているか？		
非常に満足	26 (35.1 %)	11 (29.7 %)
やや満足	24 (32.4 %)	15 (40.5 %)
どちらともいえない	7 (9.5 %)	6 (16.2 %)
やや不満	8 (10.8 %)	2 (5.4 %)
非常に不満	9 (12.2 %)	3 (8.1 %)
2) 以前の疾患管理の程度と比較して、現在は腋の下の発汗を抑える能力にどの程度満足しているか？		
非常に満足	27 (36.5 %)	16 (43.2 %)
やや満足	20 (27.0 %)	11 (29.7 %)
どちらともいえない／同じくらい	23 (31.1 %)	9 (24.3 %)
やや不満	2 (2.7 %)	0 (0.0 %)
非常に不満	2 (2.7 %)	1 (2.7 %)
3) 腋の下が発汗過多の友人や家族にこの治療を勧めるか？		
絶対に勧める	32 (43.2 %)	18 (48.6 %)
おそらく勧める	17 (23.0 %)	7 (18.9 %)
どちらともいえない	10 (13.5 %)	4 (10.8 %)
おそらく勧めない	9 (12.2 %)	6 (16.2 %)
絶対に勧めない	6 (8.1 %)	2 (5.4 %)

表 8.2.1.3.7-2 CP-0004 満足度アンケートの結果

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
患者満足度：「非常に満足」または「やや満足」（5 つの選択肢のうち上位 2 つ）と評価した被験者の割合（%）	27/30 = 90 %	27/28 = 96 %	25/27 = 93 %	23/26 = 89 %

8.2.1.3.8 DLQI スコア

CP-0004 試験においては、探索的評価として皮膚に関する QOL 指数 (Dermatology Life Quality Index) アンケートを実施しており、表 8.2.1.3.8-1 に結果を示す。

DLQI スコアの平均低下値は全ての評価時において 10 程度であり、5 点以上の低下も 90 %程度を維持し、結果は良好であった。

表 8.2.1.3.8-1 各評価時における DLQI スコア

	30 日	3 ヶ月	6 ヶ月	12 ヶ月
平均 DLQI スコア	2.5	2.7	3.1	3.0
DLQI スコアの平均低下*	10.4 [8.3, 12.4]	10.2 [7.9, 12.4]	9.6 [7.3, 12.0]	9.9 [7.5, 12.2]
DLQI スコアの 5 点以上の低下*	26/27 = 96.3 % [81.0, 99.9]	24/27 = 88.9 % [70.8, 97.7]	24/27 = 88.9 % [70.8, 97.7]	23/27 = 85.2 % [66.3, 95.8]

*開始時に DLQI スコアが少なくとも 5 点の患者のみを組み入れた。

8.2.1.4 有効性評価のまとめ

主要評価項目である、30 日目追跡調査時の HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合は、CP-0003 試験の治療群が 88.9 %であった。対照群とは統計的に有意な差を認めた ($p < 0.001$)。CP-0004 試験においても、90.3 % (95 %信頼区間 [74.3, 98.0]) であった。

CP-0003 試験の副次評価項目である、6 ヶ月追跡調査時の HDSS が 1 又は 2 に変化する被験者の割合、及び重量測定法による 30 日目の発汗重量の平均減少率は、治療群と対照群間において統計的有意差が見られた。しかし、30 日目の発汗重量が、50 %以上減少する被験者の割合については、両群間に統計的有意差は見られなかった。

一方、CP-0003 試験の副次評価項目と同等である、CP-0004 試験の追加の探索的解析では、HDSS、発汗重量が 50 %以上減少する被験者の割合及び発汗重量の平均減少率について、全ての評価時において 90 %又は 80 %以上の数値を示し、本品の継続的な有効性が示された。

CP-0004 試験の層別解析では、性別、人種別、体型 (BMI) 別による差は見られなかった。

患者満足度は、CP-0003 試験が 6 ヶ月目において治療結果に満足したのが 67 %程度であったが、CP-0004 試験では、全ての評価時において 90 %程度が満足であった。

皮膚に関する QOL 指数 (DLQI スコア) は、CP-0004 試験のみアンケートを実施しており、DLQI スコアの平均低下値は全ての評価時において 10 程度、5 点以上の低下も 90 %程度と、良好であった。

以上の結果は、本品の臨床的有効性を示すものであると考える。

8.2.2 安全性の解析

本項は臨床試験 CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 を対象とする。

8.2.2.1 有害事象

本品における有害事象とは、グレード>0 の事象を対象とする。

【CP-0003 試験】

カットオフ日時点で、合計 83 件の有害事象が報告され、うち 44 件が装置又は手技に関連する可能性あり（表 8.2.2.1-1）、39 件が関連なしと評価された（表 8.2.2.1-4）。

装置又は手技に関連する可能性がある事象 44 件のうち、重症度は 31 件（70.5 %）が軽度、11 件（25 %）が中程度、2 件は重度であった。重度の事象はいずれも同一の被験者（ID：05-016）で発現し、処方薬を要する疼痛（継続期間 7 日）及び両側腫脹（継続期間 10 日）で、被験者は最初の治療セッション直後の週末を安静にすることで、これらの事象は回復した。

表 8.2.2.1-1 CP-0003 装置又は手技に関連する可能性がある有害事象（グレード>0）

カテゴリー	事象総数	治療群 被験者 N = 81		対照群 被験者 N = 39	
		事象数	平均期間 (範囲) (日)	事象数	平均期間 (範囲) (日)
治療肢のしびれ感、ピリピリ感、脱力、過敏症	10	9	67.4 (4~225)	1	79.0 (79~79)
疼痛／刺激感	8	6	21.8 (1~74)	2	3.5 (3~4)
治療肢のリンパ浮腫又はリンパ浮腫の徴候	6	4	9.8 (2~20)	2	2.5 (2~3)
水疱／熱傷／潰瘍	5	5	28.2 (12~40)	0	—
皮膚の発疹／刺激／皮膚炎	4	4	27.0 (3~87)	0	—
腋窩の小腫瘍又は小結節	4	2	30.0 (8~52)	2	11.0 (10~12)
その他	7	7	25.8* (2~52)	0	—
合計	44	37		7	

*被験者 1 名では試験終了時、安定した顔面の発汗の変化が継続している。継続期間データは使用しなかった。

「治療肢のしびれ感、ピリピリ感、脱力又は過敏症」及び「治療肢のリンパ浮腫又はリンパ浮腫の兆候」の有害事象に関しては、さらに詳細な情報を表 8.2.2.1-2 及び 8.2.2.1-3 に示す。

「治療肢のしびれ感、ピリピリ感、脱力又は過敏症」については、10 件中 8 件が軽度と判断され、また、事象の継続期間は数ヶ月に及ぶ場合もあったものの、すべての症状は経時的に回復した。

「リンパ浮腫又はリンパ浮腫の徴候」は、治療群及び対照群の被験者で発現した。継続期間は短く、治療後 2~3 日以内に、身体の両側で発現した。試験担当医師らの協議により、G2 による治療が、治療対象領域のリンパ管の流れを妨げ、腋窩の一過性の腫脹を引き起こしたと示唆されたが、数日又は数週間で徐々に回復し、リンパ管又はリンパ節への損傷の残留はなかった。6 件中 5 件が

同じ施設で発現しているが、これは、被験者に対する有害事象の質問方法に、施設依存性があることに起因すると考えられる。

表 8.2.2.1-2 CP-0003 しびれ感、ピリピリ感、脱力、又は過敏症の有害事象

試験群	施設	ID	側	しびれ感	ピリピリ感	脱力	過敏症	治療部位からのおおよその距離	影響があった領域のおおよその大きさ(長さ×幅cm)	継続期間(日)／重症度
治療	1	8	両側				X	未実施	未実施×未実施	225/軽度
治療	1	13	両側	X				不明	不明×不明	123/軽度
対照	1	25	右		X			不明	不明×不明	79/中等度
治療	2	22	右				X	6	6×0	106/軽度
治療	3	2	左		X			3	17×1	78/中等度
治療	3	10	左		X			5	1.5×1.5	12/軽度
治療	4	2	左	X				不明	不明×不明	25/軽度
治療	4	11	右		X			0.5	15×8	4/軽度
治療	4	11	左		X			0.5	15×8	7/軽度
治療	7	10	右	X				3	15×5	89/軽度

表 8.2.2.1-3 CP-0003 リンパ浮腫又はリンパ浮腫の徴候の有害事象

試験群	施設	ID	腫脹	重感	皮膚のつっぱり感	運動性／柔軟性の欠如	発現開始日	継続期間(日)
治療	4	5				X	2009年7月15日	20
治療	4	5		X	X		2009年9月4日	7
治療	4	11	X				2009年8月6日	2
治療	5	16	X	X		X	2009年10月2日	10
治療	4	6	X				2009年6月30日	3
治療	4	6	X				2009年7月17日	2

手技または装置との関連なしと評価された有害事象 39 件（表 8.2.2.1-4）について、治療群と対照群の相対的割合は、ほぼ 4 : 1 で、治療群では予測よりも数値的に件数が多かったが、偶然による可能性が高い。

表 8.2.2.1-4 CP-0003 治療手技又は装置との関連なしと評価された有害事象

		治療群 N = 81	対照群 N = 39
有害事象の種類	事象総数	事象数	事象数
感冒、インフルエンザ、URI、気管支炎、副鼻腔炎、扁桃炎など	18	12	6
不安、うつ病、ADD など	5	4	1
新規アレルギー、アレルギー反応	2	2	0

皮膚発疹、刺激など	3	3	0
その他：耳感染	1	1	0
その他：結膜炎	1	1	0
その他：眼部手技	1	1	0
その他：智歯抜歯	1	1	0
その他：椎間板性疼痛	1	1	0
その他：手関節捻挫	1	1	0
その他：自動車事故による頸部痛	1	1	0
その他：左股関節滑液包炎	1	1	0
その他：右乳房嚢胞	1	1	0
その他：男性型多毛症	1	1	0
その他：指損傷	1	0	1
合計	39	31	8

【CP-0004 試験】

有害事象は39件、19名（61％）の被験者で発現し、うち34件（87％）は軽度と評価された（表8.2.2.1-5）。本試験では、CP-0003試験より多くの割合の患者で発現したが、殆どの有害事象は、当該試験で報告された事象と種類が一致していた。

被験者1名が、治療直後に左三頭筋のニューロパチー（脱力）を発現し、重度の事象と評価されたが、予後は完全に回復した。被験者は中等度の不安の併発を報告した。神経学的検査の結果、橈骨神経の損傷が確認され、治験責任医師は、痩せ型（BMI＝17.8）の場合、神経がより浅い位置にあると仮定し、それ以降に実施した治療セッションでは、痩せ型の被験者にはより低いエネルギーを設定した。

表 8.2.2.1-5 CP-0004 試験中に発現した有害事象（グレード> 0）

有害事象の種類	被験者 N = 31					
	被験者数 N (%)	有害事象件数		重症度		
		期間中央値(日)	N (%)	軽度	中等度	重度
24 時間超の治療肢での皮膚の感覚変化	12 (39 %)	71	16 (41 %)	16	0	0
上腕又は胸部の腫脹	8 (26 %)	7	8 (21 %)	5	3	0
上腕の疼痛又は圧痛	2 (6 %)	21	3 (8 %)	3	0	0
治療部位の刺激／そう痒感	2 (6 %)	30**	2 (5 %)	2	0	0
その他、左上腕末梢性ニューロパチー及び関連する不安	1 (3 %)	LTF	2 (5 %)	0	1	1
その他	7 (23 %)	10	8 (21 %)	8	0	0
合計	—	—	39	34	4	1

**1 件は試験終了時に継続していた、算出に使用した値はなし

【CP-0012】

有害事象はグレード1が1件、グレード2が2件（表8.2.2.1-6）であった。

グレード1の有害事象は、ミラドライ治療後の感染症であり、10日間の処方薬投与後に消失した。

グレード2の有害事象のうち、1件は複数のクモ咬傷の疑いによる、左右下肢の腫脹であり、手技又は機器とは関連なしと評価された。被験者は救急医療施設で治療を受け、下肢腫脹の消失から6週間後まで試験実施施設に連絡しなかった。

他の 1 件は、パンチ生検の抜糸後の左腋窩における疼痛及び感染症であったが、薬物療法後、症状は消失した。

表 8.2.2.1-6 CP-0012 試験中に発現した有害事象（グレード> 0）

有害事象の種類	グレード	有害事象の総数	被験者の総数	平均日数（日）	N = 40 N（被験者の割合（%））
感染症又は膿瘍	1	1	1	10	1（2.5 %）
その他の事象：くも 咬傷に起因する左右 下肢の腫脹	2	1	1	5	1（2.5 %）
処方薬を要する疼痛		1	1	12	1（2.5 %）

8.2.2.2 重篤な有害事象、未知の有害事象

臨床試験 CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 において、試験中に発現した重篤な有害事象又は未知の機器関連有害事象はなかった。

8.2.2.3 予測可能な所見

予測可能な所見（AO：グレード= 0）は、治療部位及びその周囲で予測される作用であり、一般に軽度で継続期間が短い。

【CP-0003 試験】

全ての被験者において、軽度の予測可能な所見が発現した（表 8.2.2.3-1）。最も多かった所見は、吸引捕捉痕、手技の姿勢に起因する肩又は上腕の刺激感、治療部位の不快感／圧痛であったが、これらは忍容性良好で、継続期間が短かった。治療群では、対照群より多くの浮腫、治療部位のしびれ感、治療部位の不快感が発現した。

表 8.2.2.3-1 CP-0003 予測可能な所見（AO：グレード= 0）

内容	治療群			対照群		
	被験者別 (N = 81)	事象別 (N = 689)		被験者別 (N = 39)	事象別 (N = 239)	
	N (%)	平均継続 期間（日）	N (%)	N (%)	平均継続 期間（日）	N (%)
右側						
吸引捕捉痕	76 (94 %)	4.3	131(19 %)	35 (90 %)	3.0	56 (23 %)
触知可能な小腫瘍	14 (17 %)	22.5	15 (2.2 %)	0	0	0
治療部位の不快感-圧痛	42 (52 %)	17.1	54 (7.8 %)	13 (33 %)	4.9	15 (6.3 %)
浮腫	37 (46 %)	9.7	51 (7.4 %)	7 (18 %)	5.8	11 (4.6 %)
注射部位の内出血	29 (36 %)	6.2	37 (5.4 %)	13 (33 %)	5.2	17 (7.1 %)
注射部位の軽度の出血	20 (25 %)	1.1	23 (3.3 %)	6 (15 %)	1.1	7 (2.9 %)
麻酔に起因する治療部位 の一過性のしびれ感／ピ リビリ感／過敏症	20 (25 %)	6.3	30 (4.4 %)	8 (21 %)	1.2	12 (5.0 %)
発赤（紅斑）	27 (33 %)	12.6	41 (6.0 %)	11 (28 %)	3.0	17 (7.0 %)
手技の姿勢に起因する刺 激感又は不快感	45 (56 %)	3.7	60 (8.7 %)	27 (69 %)	3.5	33 (14 %)
麻酔が切れた後の治療部	17 (21 %)	33.8	20 (2.9 %)	3 (7.7 %)	9.7	3 (1.3 %)

位のしびれ感／ピリピリ感／過敏症						
その他の内出血	15 (19 %)	6.8	19 (2.8 %)	6 (15 %)	7.6	9 (3.8 %)
治療部位の不快感－疼痛	25 (31 %)	8.9	35 (5.1 %)	6 (15 %)	5.0	6 (2.5 %)
左側						
吸引捕捉痕	78 (96 %)	4.2	134 (19 %)	36 (92 %)	2.9	60 (25 %)
触知可能な小腫瘍	11 (14 %)	16.4	12 (1.7 %)	0	0	0
治療部位の不快感-圧痛	42 (52 %)	16.3	55 (8.0 %)	15 (39 %)	4.6	17 (7.1 %)
浮腫	34 (42 %)	9.3	48 (7.0 %)	9 (23 %)	5.4	13 (5.4 %)
注射部位の内出血	26 (32 %)	6.1	37 (5.4 %)	11 (28 %)	5.1	16 (6.7 %)
注射部位の軽度の出血	23 (28 %)	1.3	26 (3.8 %)	5 (13 %)	1.0	6 (2.5 %)
麻酔に起因する治療部位の一過性のしびれ感／ピリピリ感／過敏症	23 (28 %)	6.3	33 (4.8 %)	7 (18 %)	1.2	12 (5.0 %)
発赤（紅斑）	27 (33 %)	12.6	39 (5.7 %)	11 (28 %)	3.0	18 (7.5 %)
手技の姿勢に起因する刺激感又は不快感	46 (57 %)	2.8	64 (9.3 %)	23 (59 %)	3.4	33 (14 %)
麻酔が切れた後の治療部位のしびれ感／ピリピリ感／過敏症	18 (22 %)	45.6	21 (3.0 %)	2 (5.1 %)	10.5	2 (0.8 %)
その他の内出血	15 (19 %)	6.0	19 (2.8 %)	5 (13 %)	7.5	8 (3.3 %)
治療部位の不快感－疼痛	23 (28 %)	7.8	34 (4.9 %)	7 (18 %)	4.0	8 (3.3 %)

【CP-0004 試験】

ほぼ全ての被験者において、発赤、浮腫、吸引痕及び手技後の不快感等の、軽度の予測可能な所見が発現したが（表 8.2.2.3-2）、一般的に1週間未満で、市販薬により回復した。

表 8.2.2.3-2 CP-0004 予測可能な所見（AO：グレード=0）

内容	事象の総数	N = 31
		N (被験者の割合 (%))
浮腫	68	30 (97 %)
接触時の不快感または圧痛	49	27 (87 %)
吸引痕	49	28 (90 %)
触知可能な小腫瘍	42	23 (74 %)
発赤	37	27 (87 %)
処方薬を要さない疼痛	34	22 (71 %)
24 時間超継続する、治療部位のしびれ感／ピリピリ感*	32	21 (68 %)
注射部位内出血	25	16 (52 %)
毛髪脱落	9	9 (29 %)
皮膚のつっぱり感	9	7 (23 %)
治療部位内出血	3	2 (6 %)
介入を要さない水疱形成	2	2 (6 %)
合計	359	214

【CP-0012 試験】

発現した全ての所見（表 8.2.2.3-3）は、臨床試験 CP-0003 及び CP-0004、並びに市販後に報告されている所見に含まれている。

表 8.2.2.3-3 CP-0012 予測可能な所見 (AO : グレード= 0)

				N = 40
内容	有害事象の総数	被験者の総数	平均期間 (日)	N (被験者の割合 (%))
治療部位の浮腫又は腫脹	3	3	2.6	3 (7.5 %)
処方薬を要さない、治療部位の疼痛	21	14	1.4	21 (53 %)
合計	24	17	4	24 (60 %)

8.2.2.4 層別解析

CP-0004 試験においては、8.2.2.1 項のとおり神経損傷の有害事象の報告があり、皮膚の厚さが有害事象の発現に影響を及ぼす可能性があると考えられる。したがって、本項にて皮膚の厚さに影響を及ぼす可能性がある性別、人種及び体型 (BMI) 毎に安全性を検証する。

8.2.2.4.1 有害事象

【性別】

性別のグレード> 0 の有害事象を表 8.2.2.4.1-1 に示す。女性の被験者数が多かったことから、上腕の疼痛又は圧痛を除く事象の発現件数は女性の方が多かった。有害事象の種類については、男女とも、24 時間超の治療肢での皮膚の感覚変化の発現が最も多かった。左上腕末梢性ニューロパチー及び関連する不安 (神経損傷の有害事象) 2 件は女性で発現しており、これは 8.2.2.1 項に示すとおり、被験者が痩せ型であったことに起因すると考えられる。

表 8.2.2.4.1-1 CP-0004 試験中に発現した有害事象_性別 (グレード> 0)

有害事象の種類	事象 総数	被験者 N = 31							
		男性 (n = 8)				女性 (n = 23)			
		事象件数	重症度			事象件数	重症度		
			軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
24 時間超の治療肢での皮膚の感覚変化	16	3 (19 %)	3	0	0	13 (81 %)	13	0	0
上腕又は胸部の腫脹	8	2 (25 %)	1	1	0	6 (75 %)	4	2	0
上腕の疼痛又は圧痛	3	2 (67 %)	2	0	0	1 (33 %)	1	0	0
治療部位の刺激/そう痒感	2	0	0	0	0	2 (100 %)	2	0	0
その他、左上腕末梢性ニューロパチー及び関連する不安	2	0	0	0	0	2 (100 %)	0	1	1
その他	8	0	0	0	0	8 (100 %)	8	0	0
合計	39	7 (18 %)	6	1	0	32 (82 %)	28	3	1

【人種別】

人種別のグレード> 0 の有害事象を表 8.2.2.4.1-2 に示す。Caucasian の被験者数が多かったことから殆どの事象は Caucasian で発現し、Asian の有害事象はその他 (治療部位の炎症性色素過剰) 1 件のみであった。

表 8.2.2.4.1-2 CP-0004 試験中に発現した有害事象_人種別 (グレード> 0)

有害事象の種類	事象 総数	被験者 N = 31							
		Cacasian (n = 27)				Asian (n = 4)			
		事象件数	重症度			事象件数	重症度		
			軽度	中等 度	重度		軽度	中等 度	重度
24 時間超の治療肢で の皮膚の感覚変化	16	16 (100 %)	16	0	0	0	0	0	0
上腕又は胸部の腫脹	8	8 (100 %)	5	3	0	0	0	0	0
上腕の疼痛又は圧痛	3	3 (100 %)	3	0	0	0	0	0	0
治療部位の刺激／そ う痒感	2	2 (100 %)	2	0	0	0	0	0	0
その他、左上腕末梢性 ニューロパチー及び 関連する不安	2	2 (100 %)	0	1	1	0	0	0	0
その他	8	7 (88 %)	7	0	0	1 (13 %)	1	0	0
合計	39	38 (97 %)	33	4	1	1 (3 %)	1	0	0

【体型 (BMI) 別】

体型 (BMI) 別のグレード>0 の有害事象を表 8.2.2.4.1-3 に示す。被験者数の多い $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ 及び $25 \leq \text{BMI} < 30$ での発現が多かった。前述のとおり、左上腕末梢性ニューロパチー及び関連する不安 (神経損傷の有害事象) 2 件は、 $\text{BMI} < 18.5$ の被験者 1 名で発現している。

表 8.2.2.4.1-3 CP-0004 試験中に発現した有害事象_体型（BMI）別（グレード> 0）

		被験者 N = 31															
有害事象の種類		BMI < 18.5(n = 1)				18.5 ≤ BMI < 25 (n = 16)				25 ≤ BMI < 30 (n = 12)				30 ≤ BMI < 35 (n = 2)			
	事象 総数	事象 件数	重症度			事象 件数	事象件数			事象 件数	事象件数			事象 件数	事象件数		
			軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度		軽度	中等度	重度
24 時間超の 治療肢での皮 膚の感覚変化	16	0	0	0	0	12 (75 %)	12	0	0	2 (13 %)	2	0	0	2 (13 %)	2	0	0
上腕又は胸部 の腫脹	8	0	0	0	0	7 (88 %)	5	2	0	1 (13 %)	0	1	0	0	0	0	0
上腕の疼痛又 は圧痛	3	0	0	0	0	1 (33 %)	1	0	0	2 (67 %)	2	0	0	0	0	0	0
治療部位の刺 激／そう痒感	2	0	0	0	0	1 (50 %)	1	0	0	1 (50 %)	1	0	0	0	0	0	0
その他、左上 腕末梢性ニュー ロパチー及び 関連する不安	2	2 (100)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	8	1 (13 %)	1	0	0	7 (88 %)	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	39	3 (8 %)	1	1	1	28 (72 %)	26	2	0	6 (15 %)	5	1	0	2 (5 %)	2	0	0

8.2.2.4.2 予測可能な所見

【性別】

性別のグレード=0 の有害事象を表 8.2.2.4.2-1 に示す。有害事象と同様に、被験者数の多い女性での発現が多かった。

表 8.2.2.4.2-1 CP-0004 予測可能な所見（AO：グレード=0）_性別

内容	事象の総数	男性 (n = 8)	女性 (n = 23)
浮腫	68	15 (22 %)	53 (78 %)
接触時の不快感又は圧痛	49	7 (14 %)	42 (86 %)
吸引痕	49	11 (22 %)	38 (78 %)
触知可能な小腫瘍	42	9 (21 %)	33 (79 %)
発赤	37	12 (32 %)	25 (68 %)
処方薬を要さない疼痛	34	6 (18 %)	28 (82 %)
24 時間超継続する、治療部位のしびれ感／ピリピリ感*	32	8 (25 %)	24 (75 %)
注射部位内出血	25	2 (8 %)	23 (92 %)
毛髪脱落	9	2 (22 %)	7 (78 %)
皮膚のつっぱり感	9	1 (11 %)	8 (89 %)
治療部位内出血	3	0	3 (100 %)
介入を要さない水疱形成	2	1 (50 %)	1 (50 %)
合計	359	74 (21 %)	285 (79 %)

【人種別】

人種別のグレード=0 の有害事象を表 8.2.2.4.2-2 に示す。有害事象はアジア人においては殆ど発現しなかったが、予測可能な所見は、白人よりも低いものの発現した。

表 8.2.2.4.2-2 CP-0004 予測可能な所見（AO：グレード=0）_人種別

内容	事象の総数	Caucasian (n = 27)	Asian (n = 4)
浮腫	68	57 (84 %)	11 (16 %)
接触時の不快感又は圧痛	49	41 (84 %)	8 (16 %)
吸引痕	49	44 (90 %)	5 (10 %)
触知可能な小腫瘍	42	38 (90 %)	4 (10 %)
発赤	37	31 (84 %)	6 (16 %)
処方薬を要さない疼痛	34	29 (85 %)	5 (15 %)
24 時間超継続する、治療部位のしびれ感／ピリピリ感*	32	30 (94 %)	2 (6 %)
注射部位内出血	25	25 (100 %)	0
毛髪脱落	9	7 (78 %)	2 (22 %)
皮膚のつっぱり感	9	8 (89 %)	1 (11 %)
治療部位内出血	3	3 (100 %)	0
介入を要さない水疱形成	2	2 (100 %)	0
合計	359	315 (88 %)	44 (12 %)

【体型（BMI）別】

体型（BMI）別のグレード=0 の有害事象を表 8.2.2.4.2-3 に示す。有害事象と同様に、被験者数の多い $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ 及び $25 \leq \text{BMI} < 30$ での発現が多かった。

表 8.2.2.4.2-3 CP-0004 予測可能な所見 (AO : グレード= 0) _体型 (BMI) 別

内容	事象の 総数	BMI <18.5 (n = 1)	18.5≤BMI<25 (n = 16)	25≤BMI<30 (n = 12)	30≤BMI<35 (n = 2)
浮腫	68	1 (1 %)	37 (54 %)	25 (37 %)	5 (7 %)
接触時の不快感又は圧痛	49	2 (4 %)	27 (55 %)	17 (35 %)	3 (6 %)
吸引痕	49	1 (1 %)	25 (51 %)	19 (39 %)	4 (8 %)
触知可能な小腫瘍	42	1 (2 %)	24 (57 %)	16 (38 %)	1 (2 %)
発赤	37	0	19 (51 %)	16 (43 %)	2 (5 %)
処方薬を要さない疼痛	34	0	20 (59 %)	12 (35 %)	2 (6 %)
24 時間超継続する、治療部位 のしびれ感／ピリピリ感*	32	1 (3 %)	20 (63 %)	10 (31 %)	1 (3 %)
注射部位内出血	25	0	16 (64 %)	6 (24 %)	3 (12 %)
毛髪脱落	9	0	7 (78 %)	2 (22 %)	0
皮膚のつっぱり感	9	0	4 (44 %)	5 (56 %)	0
治療部位内出血	3	0	3 (100 %)	0	0
介入を要さない水疱形成	2	0	1 (50 %)	1 (50 %)	0
合計	359	6 (2 %)	203 (57 %)	129 (36 %)	21 (6 %)

8.2.2.5 腕囲の評価

CP-0003 試験では、リンパ浮腫の徴候の可能性を検証するため、追跡調査来院時に腕囲を定期的に測定した。ベースラインと比較して、2.0 cm を超える腕囲測定の変化があった被験者は 17 名いたが、うち 6 名は、最終調査来院時には腕囲の変化がなく、その他 2 名は最終調査来院時に 2.0 cm という基準にちょうど適合した差を観察した。増加した被験者 13 名には生活習慣の変化も見られた (最も多かったのは体重変化)。腕囲の変化は、被験者の生活習慣の変化又は測定の際のばらつきによるものと結論付けるのが妥当である。治療群と対照群の測定値には、統計的に有意な差はなかった。

表 8.2.2.5-1 CP-0003 2 cm 以上の腕囲の変化があった被験者 (単位 : cm)

被験者 番号	群	14 日目	30 日目	3 ヶ月目	6 ヶ月目	9 ヶ月目	12 ヶ月目	備考
01-011	対照	あり-4.3	なし	なし	なし			(一過性)
02-004	対照	あり-2.0、 3.0	あり-3.0	あり-3.0	なし			バレーボールコーチ
03-015	対照	なし	あり-2.0	なし	あり-2.3			体重増加及び運動
04-006	対照	あり-2.1、 2.5	あり-2.0	あり-2.5、 2	あり-3.0、 2.5			体重増加 (10 lb(4.5 kg))
01-004	治療	なし	なし	なし	なし	なし	あり-2.5	体重増加
01-008	治療	なし	なし	あり-2.2	なし	なし	なし	患者はウェイトトレーニングを実施

01-009	治療	なし	なし	あり-2.8	追跡不能	追跡不能	追跡不能	患者によると運動中止してから体重増加
01-016	治療	なし	なし	なし	なし	あり-2.8	なし	(一過性)
02-016	治療	なし	なし	なし	なし	あり-3.5、3.5	あり-3.5、3.5	説明なし
03-003	治療	なし	あり-2.5、3.8	なし	なし	あり-2.7、3.1	なし	(一過性)
03-005	治療	なし	あり-2.4	あり-2.8	あり-2.4、2.0	あり-2.9	あり-3.0	断続的な体重増加
03-010	治療	なし	なし	あり-2.6	あり-3.4	あり-3.3	あり-3.6	体重増加を確認
03-012	治療	なし	なし	なし	あり-2.2	あり-3.8	なし	体重増加を確認
03-016	治療	なし	なし	あり-2.0	なし	なし	あり-2.0	理由は確認されていないものの、差は最小限
04-003	治療	該当なし	なし	なし	なし	あり-3.2	来院延期	被験者はウェイトトレーニングを実施
04-008	治療	なし	なし	なし	なし	なし	あり-2.0	被験者は重量挙げを開始
06-001	治療	なし	なし	なし	なし	あり-2.4、2.0	来院延期	体重増加 (14 lb (6 kg))

8.2.2.6 治療中の疼痛評価

CP-0003 試験では、各腋窩を治療した後、被験者に治療に関連する疼痛を尺度 0～100 で評価するよう依頼した。治療セッション 1 で、完全な腋窩治療をした際の平均評価は、100 のうち治療群は 15.7、対照群は 3.2 であったことから（表 8.2.2.6-1）、平均疼痛評価は低かった。

表 8.2.2.6-1 CP-0003 平均疼痛評価（0：疼痛なし～100：最もひどい疼痛）

	治療群	対照群
治療 #1		
N	81	39
平均	15.7	3.2
中央値	10.0	0.5
最小～最大	0.0～82.5	0.0～27.5
治療 #2（タッチアップ）		
N	70	39
平均	16.2	3.7
中央値	8.3	0.0
最小～最大	0.0～82.5	0.0～55.0
治療 #3（タッチアップ）		
N	10	該当なし
平均	4.5	該当なし
中央値	0.8	該当なし
最小～最大	0.0～18.5	該当なし

8.2.2.7 安全性評価のまとめ

(1) 有害事象（グレード> 0）

全ての臨床試験 CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 において、重篤又は未知の有害事象は発現せず、殆どが軽度の有害事象であった。CP-0004 試験では、痩せ型（BMI = 17.8）の被験者 1 名が、重度の有害事象（左三頭筋のニューロパチー（脱力））を発現し、中等度の不安を併発したが、経時的に継続的な改善を示した。治験責任医師は、被験者が痩せ型の場合、神経がより浅い位置にあると仮定し、それ以降に実施した治療セッションでは、痩せ型の被験者にはより低いエネルギーで治療することとした。

(2) 予測可能な所見（グレード= 0）

全ての臨床試験について、予測可能な所見が発現したが、一般的に 1 週間未満で回復した。

(3) 層別解析

CP-0004 試験の安全性結果について、性別、人種別及び体型（BMI）別に層別解析を行った。有害事象及び予測可能な所見の発現は、ある特定層における偏りはなく、対象層の被験者数に比例して発現数が増加する傾向を示したが、重度の有害事象（ニューロパチー）は、痩せ型（BMI < 18.8）にて発現している。

(4) 腕囲及び治療中の疼痛評価

本評価は CP-0003 試験で実施された。ベースラインと比較して、2.0 cm を超える腕囲測定の変化があった被験者は 17 名いたが、被験者の生活習慣の変化又は測定のばらつきによるものと結論付けるのが妥当と考えられた。治療群と対照群の測定値には、統計的に有意な差はなかった。

完全な腋窩治療をした際の、疼痛評価の平均値は、100 のうち治療群は 15.7、対照群は 3.2 であり、平均疼痛評価は低かった。

以上のことから、本品を腋窩多汗症の治療に用いることについて、安全性に問題はないと判断した。

8.2.3 有効性及び安全性に関する結論

有効性評価について、主要評価項目である 30 日目追跡調査時の HDSS が 1 又は 2 に低下した被験者の割合は、CP-0003 試験の治療群が 88.9 %であった。対照群とは統計的に有意な差を認めた ($p < 0.001$)。CP-0004 試験においても、90.3 % (95 %信頼区間 [74.3, 98.0]) であった。

CP-0003 試験の副次評価項目である、6 ヶ月追跡調査時の HDSS が 1 又は 2 に変化する被験者の割合、及び重量測定法による 30 日目の発汗重量の平均減少率は、治療群と対照群間において統計的有意差が見られた。しかし、30 日目の発汗重量が、50 %以上減少する被験者の割合については、両群間に統計的有意差は見られなかった。

一方、CP-0003 試験の副次評価項目と同等である、CP-0004 試験の追加の探索的解析では、HDSS、発汗重量が 50 %以上減少する被験者の割合及び発汗重量の平均減少率について、全ての評価時において 90 %又は 80 %以上の数値を示し、本品の継続的な有効性が示された。

CP-0004 試験の層別解析では、性別、人種別、体型 (BMI) 別による差は見られなかった。

患者満足度は、CP-0003 試験が 6 ヶ月目において治療結果に満足したのが 67 %程度であったが、CP-0004 試験では、全ての評価時において 90 %程度が満足であった。

皮膚に関する QOL 指数 (DLQI スコア) は、CP-0004 試験のみアンケートを実施しており、DLQI スコアの平均低下値は全ての評価時において 10 程度、5 点以上の低下も 90 %程度と、良好であった。

安全性評価については、臨床試験 CP-0003、CP-0004 及び CP-0012 において重篤又は未知の有害事象は発現せず、全て既知の有害事象であり、殆どが軽度な事象であった。CP-0004 試験において、被験者 1 名が重度の有害事象 (ニューロパチー) を発現し、中等度の不安を併発したが、経時的に継続的な改善を示した。治験責任医師は、痩せ型の被験者の場合に、神経がより浅い位置にあると仮定し、それ以降の治療セッションでは、より低いエネルギーで治療した。

CP-0004 試験の層別解析では、ニューロパチー以外の有害事象及び予測可能な所見の発現は、特定層の偏りはなく、対象層の被験者数に比例して増加する傾向であった。

以上の結果により、本品の腋窩多汗症治療における臨床的有用性が示されたと結論した。

8.2.4 参考とする臨床文献

本品に関する、以下のアジア人を含めた臨床評価の文献を、表 8.2.4-1 のとおり参考資料として提出する。

表 8.2.4-1 アジア人を含む臨床評価文献

	論文	人種及び被験者数	論文分類	有効性	安全性
R-2	Burcu Kim, MBBS Long-term Efficacy and Quality of Life Assessment for Treatment of Axillary Hyperhidrosis With a Microwave Device 2014	31 人 女性 23 男性 8 18~64 Caucasian 27 Asian 4	2year followup Letters and communications	あり	有害事象なし
R-3	Sang-Jun Lee et al, The efficacy of a microwave device for treating axillary hyperhidrosis and osmidrosis in Asians: a preliminary study	11 人 : 韓国人 女性 8 男性 3 20~52 歳 平均 37.6 歳	HDSS83.3% subjects (10/12 axillae)	あり	1 件 (3 ヶ月の腕の感覚の変化)

	Journal of Cosmetic and Laser Therapy Volume 15 2013 - Issue 5 Pages 255-259		axillae with osmidrosis 93.8% (15/16 axillae)		
R-4	Yao-Yu Chang et al, A prospective clinical and histologic study of axillary osmidrosis treated with the microwave-based device Dermatologica Sinica 2014 To investigate the efficacy, safety, and histological changes of the microwave-based devices in treating axillary osmidrosis.	7 人：台湾人 女性 5 男性 2 22～53 歳 Seven adults with axillary osmidrosis single-group unblinded study	10-point odor scale	あり	有害事象なし